IL PROGRAMMA DI SALASSOTERAPIA NELLE DIVERSE PATOLOGIE

Dott.ssa Raffaella Berti

Direttore UOC Medicina Trasfusionale - Azienda ULSS4 "Veneto Orientale"

Aggiornamenti in Medicina Trasfusionale
Verona, 29 settembre 2022

SIMTI

Il/La sottoscritto/a, in qualità di Relatore
dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le mie funzioni al fine di trarne vantaggio.

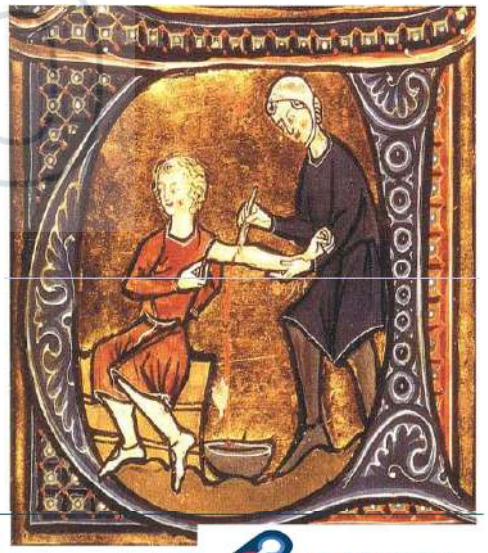
SIMTI PRO

CHE COS'È?

- Od#vdodvvrwhudsld½#xq#suhohyr#gl#vdqjxh#gl#yroxph#yduldelo#vrolwdphqwh#gl#6330783#p o,#hiihwwxdwd#d#vfrsr#whudshxwlfr1#Lo#vdqjxh#suhohydwr#ylhqh#srl#hop lqdwr1

UN PO' DI STORIA...

- L'origine della salassoterapia risale alla notte dei tempi: venne infatti praticata da popoli quali Egizi, Sumeri, Assiri e Babilonesi, ma anche da i Greci e dai Maya.
- La pratica del salasso continuò nei secoli successivi. Veniva usato per curare quasi tutti i disturbi e le malattie, dall'isterismo alle malattie febbrili.
- Dal 19esimo secolo la pratica del salasso andò progressivamente riducendosi perché fu riconosciuta inutile e spesso dannosa nella maggior parte delle patologie.



INDICAZIONI:

Attualmente la salassoterapia è limitata a due gruppi di patologie:

- **DA ECCESSIVA PRODUZIONE DI ERITROCITI** (Eritrocitosi)

- **DA ACCUMULO DI FERRO**

(Emocromatosi, Porfiria cutanea tarda)

ERITROCITOSI:
DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

L'eritrocitosi è un aumento del numero dei globuli rossi, Hb e Ht.

- **RELATIVA** = aumento dell'Ht, massa eritrocitaria corporea totale nella norma
- **ASSOLUTA =** aumento Ht con massa eritrocitaria aumentata
  - **PRIMITIVA** = difetto intrinseco dell'eritropoiesi
    - Congenita (mutazione del recettore EPO)
    - Acquisita (Policitemia Vera)
  - **SECONDARIA** = aumento dell'eritropoiesi compensatorio/guidato dall'EPO
    - Congenita (es. emoglobine ad alta affinità)
    - Acquisita (es. ipossia, tumori secernenti EPO, doping, androgeni)
  - **IDIOPATICA**

POLICITEMIA VERA

Condizione caratterizzata da un **aumento** degli **eritrociti**, dell'**emoglobina** e dell'**ematocrito**, dovuta ad un difetto clonale tra i precursori dei globuli rossi.

Criteri diagnostici
(secondo il Polycythemia Vera Study Group)

Principali	Addizionali
- Hb > 18,5 g/dl (M) - Hb > 16,5 g/dl (F) - Mutazione **JAK2 (V617F)** o Esone 12	- Ipercellularità midollare con iperplasia trilineare - Bassi livelli sierici di EPO - Crescita spontanea di colonie eritroidi

Diagnosi definitiva:
→ 2 criteri principali + 1 criterio addizionale, oppure
→ valori di Hb secondo i criteri principali + 2 criteri addizionali

<u>Complicanze</u>:

- Trombosi ed eventi cardiovascolari (> 20%)
- Trasformazione leucemica (< 10%)
- Sanguinamenti (7%)
- Progressione in mielofibrosi (3%)

L'obiettivo della terapia è prevenire gli eventi trombotici mediante:

- Terapia antiaggregante
- **Salassoterapia**

Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views

Ayalew Tefferi [1]✉, Alessandro M. Vannucchi [2] and Tiziano Barbui [3]

© The Author(s) 2021

REVIEW ARTICLE

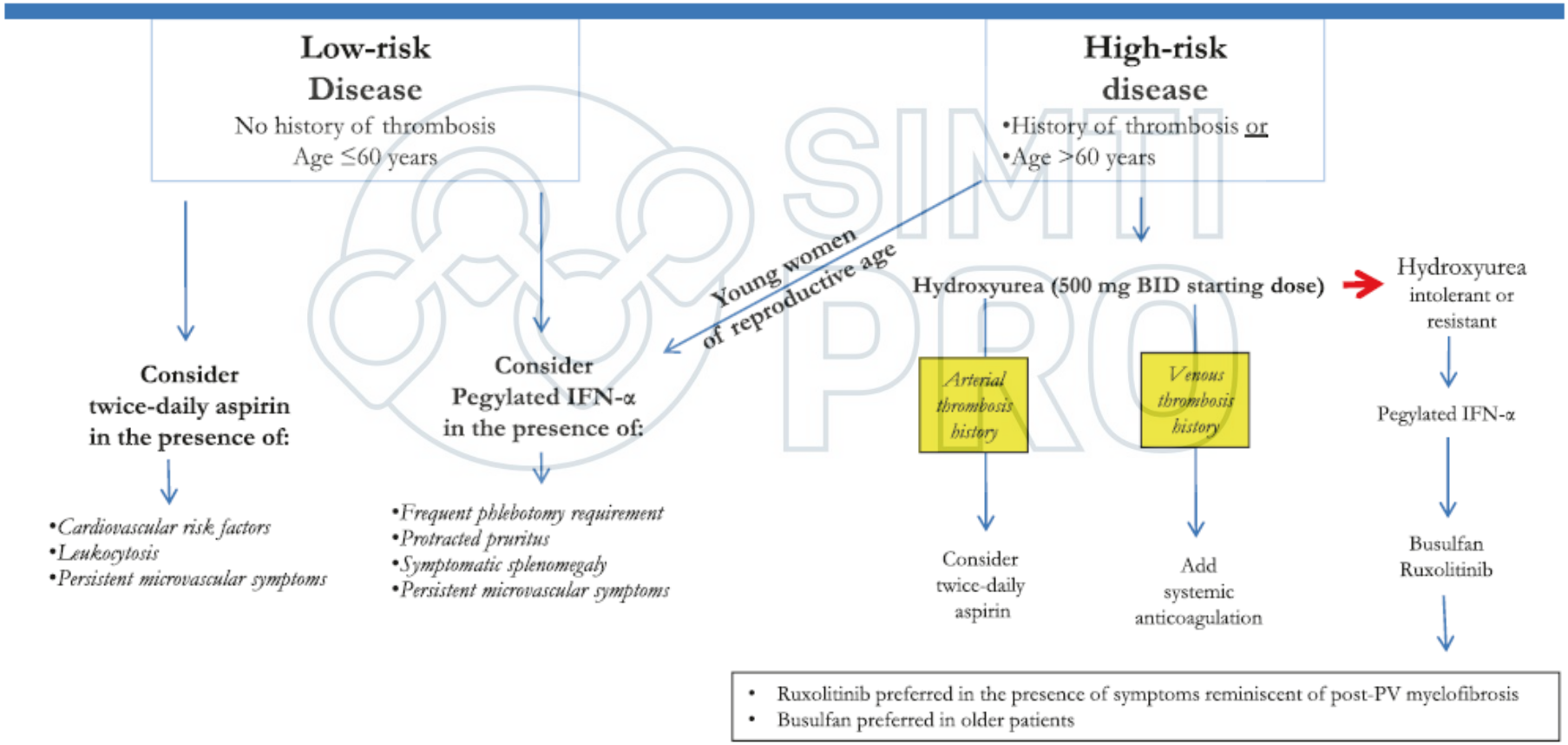
Polycythemia vera (PV) is a relatively indolent myeloid neoplasm with median survival that exceeds 35 years in young patients, but its natural history might be interrupted by thrombotic, fibrotic, or leukemic events, with respective 20-year rates of 26%, 16%, and 4%. Current treatment strategies in PV have not been shown to prolong survival or lessen the risk of leukemic or fibrotic progression and instead are directed at preventing thrombotic complications. In the latter regard, two risk categories are considered: high (age >60 years or thrombosis history) and low (absence of both risk factors). All patients require phlebotomy to keep hematocrit below 45% and once-daily low-dose aspirin, in the absence of contraindications. Cytoreductive therapy is recommended for high-risk or symptomatic low-risk disease; our first-line drug of choice in this regard is hydroxyurea but we consider pegylated interferon as an alternative in certain situations, including in young women of reproductive age, in patients manifesting intolerance or resistance to hydroxyurea therapy, and in situations where treatment is indicated for curbing phlebotomy requirement rather than preventing thrombosis. Additional treatment options include busulfan and ruxolitinib; the former is preferred in older patients and the latter in the presence of symptoms reminiscent of post-PV myelofibrosis or protracted pruritus. Our drug choices reflect our appreciation for long-term track record of safety, evidence for reduction of thrombosis risk, and broader suppression of myeloproliferation. Controlled studies are needed to clarify the added value of twice- vs once-daily aspirin dosing and direct oral anticoagulants. In this invited review, we discuss our current approach to diagnosis, prognostication, and treatment of PV in general, as well as during specific situations, including pregnancy and splanchnic vein thrombosis.

Leukemia (2021) 35:3339–3351; https://doi.org/10.1038/s41375-021-01401-3

Scheduled phlebotomy to keep hematocrit <45% in all patients

+

Once-daily low-dose aspirin in all patients



ERITROCITOSI SECONDARIE

Condizioni caratterizzate da un aumento degli eritrociti, dell'emoglobina e dell'ematocrito, dovute a:

- **IPOSSIA**
  - BPCO
  - Tabagismo,
  - Sindromi delle apnee notturne
  - Cardiopatie congenite, Shunt vascolari
  - Altitudine
  - Dialisi
  - Intossicazione da CO)
- **IPERPRODUZIONE DI ERITROPOIETINA**
  - Malattie renali
  - Tumori secernenti EPO
  - Post-trapianto

L'eritrocitosi secondaria è una risposta fisiologica compensatoria per permettere l'ossigenazione dei tessuti.

Nella maggior parte dei casi la **terapia** deve essere **individualizzata.**

ERITROCITOSI SECONDARIE

Condizioni caratterizzate da un aumento degli eritrociti, dell'emoglobina e dell'ematocrito, dovute a:

- **IPOSSIA**
  - **BPCO**
  - **Tabagismo**
  - **Sindromi delle apnee notturne**
  - Cardiopatie congenite, Shunt vascolari
  - Altitudine
  - Dialisi
  - Intossicazione da CO
- **IPERPRODUZIONE DI ERITROPOIETINA**
  - Malattie renali
  - Tumori secernenti EPO
  - Post-trapianto

- Valutazione specialistica pneumologica e ossigenoterapia a lungo termine
- Salassoterapia se sintomi da iperviscosità o Ht > 56% (target 50-52%)

British Journal of Haematology 2005 130, 174-95

Zhang et al. BMC Pulm Med (2021) 21:235
https://doi.org/10.1186/s12890-021-01585-5

BMC Pulmonary Medicine

Secondary polycythemia in chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors

Jingzhou Zhang[1,2], Dawn L. DeMeo[2,3], Edwin K. Silverman[2,3], Barry J. Make[4], R. Chad Wade[5], J. Michael Wells[5,6], Michael H. Cho[2,3†] and Brian D. Hobbs[2,3*†]

Abstract

Background: Secondary polycythemia is associated with cigarette smoking and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, the prevalence of polycythemia in COPD and the contributing risk factors for polycythemia in COPD have not been extensively studied.

Methods: We analyzed the presence of secondary polycythemia in current and former smokers with moderate to very severe COPD at the five-year follow-up visit in the observational COPDGene study. We used logistic regression to evaluate the association of polycythemia with age, sex, race, altitude, current smoking status, spirometry, diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), quantitative chest CT measurements (including emphysema, airway wall thickness, and pulmonary artery to aorta diameter ratio), resting hypoxemia, exercise-induced hypoxemia, and long-term oxygen therapy.

Results: In a total of 1928 COPDGene participants with moderate to very severe COPD, secondary polycythemia was found in 97 (9.2%) male and 31 (3.5%) female participants. In a multivariable logistic model, severe resting hypoxemia (OR 3.50, 95% CI 1.41–8.66), impaired DLCO (OR 1.28 for each 10-percent decrease in DLCO % predicted, CI 1.09–1.49), male sex (OR 3.60, CI 2.20–5.90), non-Hispanic white race (OR 3.33, CI 1.71–6.50), current smoking (OR 2.55, CI 1.49–4.38), and enrollment in the Denver clinical center (OR 4.42, CI 2.38–8.21) were associated with higher risk for polycythemia. In addition, continuous (OR 0.13, CI 0.05–0.35) and nocturnal (OR 0.46, CI 0.21–0.97) supplemental oxygen were associated with lower risk for polycythemia. Results were similar after excluding participants with anemia and participants enrolled at the Denver clinical center.

Conclusions: In a large cohort of individuals with moderate to very severe COPD, male sex, current smoking, enrollment at the Denver clinical center, impaired DLCO, and severe hypoxemia were associated with increased risk for secondary polycythemia. Continuous or nocturnal supplemental oxygen use were associated with decreased risk for polycythemia.

ERITROCITOSI SECONDARIE

Condizioni caratterizzate da un aumento degli eritrociti, dell'emoglobina e dell'ematocrito, dovute a:

- **IPOSSIA**
  - BPCO
  - Tabagismo
  - Sindromi delle apnee notturne
  - **Cardiopatie congenite**, Shunt vascolari
  - Altitudine
  - Dialisi
  - Intossicazione da CO
- **IPERPRODUZIONE DI ERITROPOIETINA**
  - Malattie renali
  - Tumori secernenti EPO
  - Post-trapianto

- Salassoterapia se Ht >65%, Hb >20 g/dl e sintomi da iperviscosità. Target 50-52%.
- Evitare l'instaurarsi di carenza marziale

British Journal of Haematology 2005 130, 174-95

ERITROAFERESI VS SALASSOTERAPIA

	Salassoterapia	Preferibilmente eritroaferesi	Eritroaferesi	TARGET eritroaferesi
Policitemia vera	45 < Ht ≤ 48	48 < Ht ≤ 51	Ht > 51	**Ht < 45**
Policitemia secondaria a broncopatia	52 < Ht ≤ 58	58 < Ht ≤ 61	Ht > 61	**Ht < 52-55**
Policitemia secondaria a cardiopatia cianogena congenita	55 < Ht ≤ 63	63 < Ht ≤ 66	Ht > 66	**Ht < 55-60**

(Criteri di approccio in base alla patologia e ai valori di ematocrito - SIdEM)

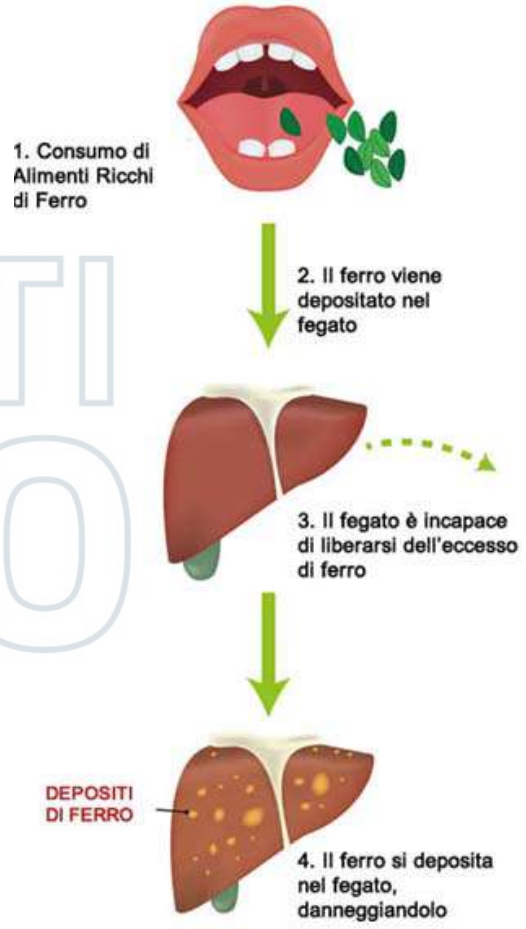
ERITROAFERESI

- A CHI?
  - pz con **gravi complicazioni vascolari** e la necessità di raggiungere rapidamente l'Ht target
  - pz da sottoporre a **chirurgia d'urgenza** quando l'Ht è estremamente elevato da non poter essere ridotto significativamente con il salasso

- QUALI SONO I VANTAGGI?
  - Consente la rimozione di un maggior volume di RBC (300-1000ml) senza influenzare la volemia del pz;
  - Molto efficace Sicura Molto ben tollerata Approccio personalizzato
  - Viene stabilito il volume da rimuovere sulla base dell'Ht pre-procedura e quello target

EMOCROMATOSI EREDITARIA

- L'emocromatosi ereditaria (EE) è una condizione caratterizzata da **un aumentato assorbimento intestinale del ferro e successivo accumulo** nelle cellule parenchimali di organi quali il fegato, il cuore, il pancreas e altre ghiandole endocrine, con possibile danno tissutale ed insufficienza funzionale degli organi interessati
- La trasmissione della malattia è **autosomica recessiva**
- Alla base delle emocromatosi ereditarie vi è una ridotta/assente produzione di **epcidina** (ormone che agisce riducendo/bloccando l'assorbimento del ferro a livello intestinale)



	Gene coinvolto	Frequenza	Trasm	Fisiopatologia	Severità	Clinica
TIPO 1	**HFE** - Omozigosi C282Y - Eterozigosi composta: • C282Y/H63D • C282Y/altre mut - Omozigosi H63D	Comune (>90%)	AR	↓ epcidina	++	Insorgenza 4°-5° decade. Accumulo parenchimale di Fe
TIPO 2a	Emojuvelina (HJV)	Rara	AR	↓ epcidina	++++	Insorgenza entro la 3° decade. Ipogonadismo e danno cardiaco
TIPO 2b	Epcidina (HAMP)	Rara	AR	↓ epcidina	++++	''
TIPO 3	Recettore 2 della Transferrina (TfR2)	Molto rara	AR	↓ epcidina	+++	Insorgenza 4°-5° decade. Accumulo parenchimale di Fe
TIPO 4	Ferroportina1 (IREG1)	Rara	AD	Rilascio di Fe dai macrofagi	+	Accumulo reticolo endoteliale

SIMTI PRO

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Adenoipofisi
Ipogonadismo ipogonadotropo
Infertilità, impotenza

Fegato
Epatomegalia
Fibrosi (reversibile)
Cirrosi - HCC (x200)

Cuore
Cardiomiopatia
Scompenso Aritmie

Pancreas
Diabete mellito

Articolazioni
Artropatie

Altro
Astenia

Cute
Iperpigmentazione

SIMTI PRO

Test di I livello

- Saturazione della transferrina (TSAT) > 45%
- Ferritina sierica (F > 200 ng/mL; M> 300 ng/mL)

Test di II livello

- Test genetico per mutazione HFE

L'emocromatosi è una delle poche malattie genetiche, per le quali esistono trattamenti in grado in prevenire le complicanze

I pazienti con EE hanno una aspettativa di vita simile alla popolazione generale se trattati prima di sviluppare danni irreversibili a livello cardiaco ed epatico

La **SALASSOTERAPIA** rappresenta il provvedimento terapeutico fondamentale nella gestione dell'emocromatosi.

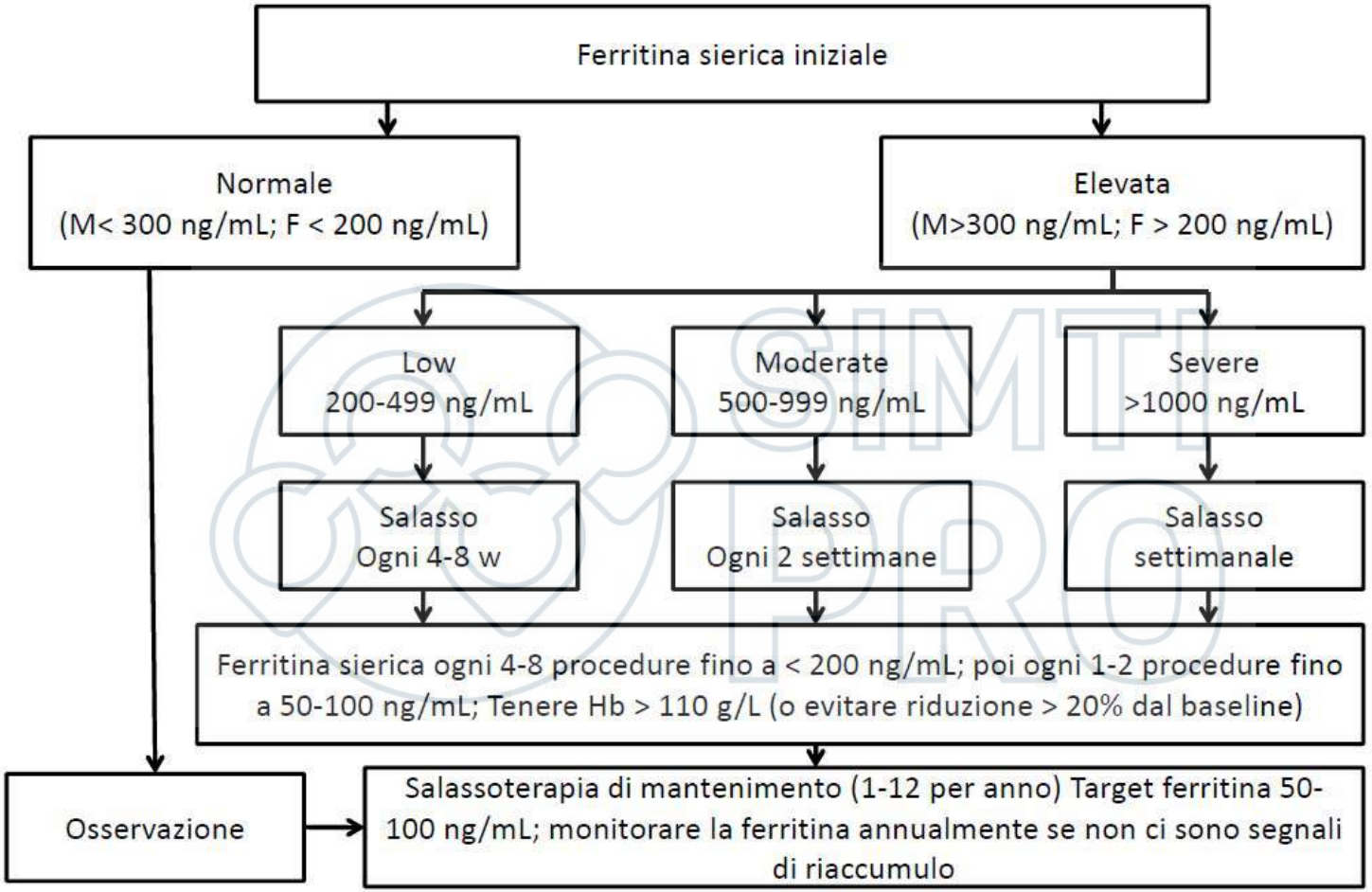
Quando iniziare?

- Paziente con ferritina alla diagnosi > 1000 ng/mL, con o senza sintomi di sovraccarico marziale
- Pazienti con ferritina 300-1000 ng/mL

Quando NON iniziare?

- Nei pazienti omozigoti C282Y o doppio eterozigosi C282Y/H63D con ferritina alla diagnosi nei limiti di norma (F < 200 ng/mL; M <300 ng/mL), e senza segni o sintomi di sovraccarico marziale è consigliato solo monitoraggio annuale

Am J Gastroenterol 2019; 114:1202-18



Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013

Fase di induzione:

- Obiettivo
  - Ferritina 50-100 ng/mL *(AASLD 2011 Grade 1B)*
  - Ferritina < 50 ng/Ml *(EASL 2010)*
- Come raggiungerlo?
  - 1 salasso/settimana

    450ml permettono di rimuovere 200-250ml di RBC (200-250mg di ferro); il numero di salassi e la durata della fase di induzione dipendono dallo stato delle riserve marziali.
- Come monitorare il pz?
  - Dosaggio della ferritina sierica ogni 2-3 mesi inizialmente, poi ogni 2-3 salassi quando i valori sierici sono < 200 ng/dL, fino al valore target. Emocromo prima di ogni seduta di salassoterapia: il valore minimo di Hb per procedere è 12,5 g/dL (comunque non è consigliato procedere con il salasso se Hct e/o Hb sono calati > 20% rispetto ai valori precedenti)

Fase di mantenimento:

- Obiettivo
  - Ferritina sierica 50-100 ng/dl
- Come raggiungerlo?
  - Salasso 2-6/anno (variabile)
- Come monitorare il pz?
  - Dosare la ferritina ogni 6 mesi

SIMTI PRO

BENEFICI DELLA SALASSOTERAPIA		
Complicanze	**Prevenzione**	**Regressione/miglioramento**
Artropatia	Sconosciuta	No
Fatigue	Sì	Sì
Iperpigmentazione	Sì	Sì
Fibrosi epatica	Sì	Parzialmente, se iniziata precocemente
Cirrosi	Sì	No
Cardiomiopatia	Sì	Parzialmente, se iniziata precocemente
Diabete	Sì	No
Ipotiroidismo	Sì	No
Ipogonadismo	Sì	No

SIMTI PRO

EMOCROMATOSI SECONDARIE

- **Trasfusioni multiple**
- **Terapia marziale**
- **Anemie emolitiche croniche**
- **Epatopatie croniche**
  - Infezione cronica da HCV
  - Epatopatia alcolica
  - Sindrome metabolica con sovraccarico di ferro

- **Eritropoiesi inefficace con sovraccarico di ferro**
  - Talassemie
  - Anemie sideroblastiche
  - Anemie diseritropoietiche congenite
  - Sindromi mielodisplastiche

SIMTI PRO

EMOCROMATOSI SECONDARIE

- Trasfusioni multiple
- Terapia marziale
- Anemie emolitiche croniche
- Epatopatie croniche
  - **Infezione cronica da HCV**
  - Epatopatia alcolica
  - Sindrome metabolica con sovraccarico di ferro

- Eritropoiesi inefficace con sovraccarico di ferro
  - Talassemie
  - Anemie sideroblastiche
  - Anemie diseritropoietiche congenite
  - Sindromi mielodisplastiche

- Il danno ossidativo e la replicazione virale causano una riduzione dei livelli di epcidina con aumento dell'assorbimento del ferro
- La ferrodeplezione (salassi) migliora i parametri bioumorali e istopatologici, senza nessun effetto sui livelli di replicazione virale
- Attualmente la salassoterapia **NON** è indicata per il sovraccarico marziale moderato nella epatopatia HCV.
- La salassoterapia può ridurre l'incidenza di carcinoma epatocellulare.

(AASLD 2011)

EMOCROMATOSI SECONDARIE

- Trasfusioni multiple
- Terapia marziale
- Anemie emolitiche croniche
- Epatopatie croniche
  - Infezione cronica da HCV
  - Epatopatia alcolica
  - **Sindrome metabolica con sovraccarico di ferro**

- Eritropoiesi inefficace con sovraccarico di ferro
  - Talassemie
  - Anemie sideroblastiche
  - Anemie diseritropoietiche congenite
  - Sindromi mielodisplastiche

- È una delle cause più frequenti di iperferritinemia
- Il ruolo giocato dall'accumulo di ferro non è ancora stato chiarito (progressione clinica e instaurarsi di steatosi epatica non alcolica)
- La salassoterapia nei pazienti con sindrome metabolica e sovraccarico di ferro **NON** migliora i parametri metabolici ed epatici
- La modifica sostanziale della dieta e dello stile di vita rimane il primo intervento terapeutico

EMOCROMATOSI SECONDARIE

- Trasfusioni multiple
- Terapia marziale
- Anemie emolitiche croniche
- Epatopatie croniche
  - Infezione cronica da HCV
  - Epatopatia alcolica
  - Sindrome metabolica con sovraccarico di ferro

- **Eritropoiesi inefficace con sovraccarico di ferro**
  - Talassemie
  - Anemie sideroblastiche
  - Anemie diseritropoietiche congenite
  - Sindromi mielodisplastiche

La presenza di anemia in queste forme secondarie di sovraccarico **NON** rende possibile l'utilizzo della salassoterapia; è raccomandato l'uso di chelanti del ferro

PORFIRIA CUTANEA TARDA

- Sottotipo più comune di porfiria (compare in età adulta)
- Prevalenza 1/10.000 (80% sporadica, 20% ereditaria)
- Dovuta a **carenza di uroporfirinogeno decarbossilasi** (UROD), un enzima coinvolto nella sintesi dell'eme, che comporta l'accumulo di composti porfirinici (uroporfirinogeno) nel corpo.
- **Fotosensibilità** (vesciche ed erosioni sulle aree esposte della pelle) → le porfirine accumulate nella pelle vengono ossidate dalla luce solare; ciò comporta la degranulazione dei mastociti dermici con reazione di ipersensiblità ritardata di tipo 4.
- Il Fe ha un ruolo centrale nelle manifestazioni cliniche perché inibisce a livello epatico l'UROD : L'eccesso di ferro (es. integratori di ferro, emocromatosi ereditaria HCV) e il consumo di alcol peggiorano la malattia
- Diagnosi: alti livelli di uroporfirinogeno nelle urine
- Prevenzione: evitare l'esposizione alla luce solare, gli integratori di ferro e il consumo di alcol.

La **salassoterapia** può essere utilizzata per ridurre l'eccesso di ferro ; sono necessarie 5-6 sedute

Una volta indotta la remissione clinica non si rende necessaria una terapia di mantenimento.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE