

Neoplasie mieloproliferative Ph⁻: rischio trombotico e gestione antitrombotica

di Davide Sirocchi

Le neoplasie mieloproliferative croniche (MPN) sono malattie acquisite della cellula staminale ematopoietica caratterizzate da una proliferazione clonale dei progenitori e da un aumento persistente delle cellule circolanti. In base alla presenza o meno del cromosoma Philadelphia (t[9;22]), si distinguono forme Ph⁺ (leucemia mieloide cronica) e forme Ph⁻, che comprendono policitemia vera (PV), trombocitemia essenziale (TE) e mielofibrosi primaria (PMF).

Queste tre entità condividono mutazioni driver (JAK2, CALR, MPL) e una comune predisposizione alle complicanze trombotiche ed emorragiche, ma differiscono per andamento clinico, prognosi e strategie terapeutiche. La gestione del rischio vascolare rappresenta un elemento centrale nel trattamento e nel follow-up di tutti i pazienti con MPN.

Rischio cardiovascolare e mortalità

Le complicanze cardiovascolari costituiscono la principale causa di morbidità e mortalità nelle MPN. Nella policitemia vera, gli eventi trombotici — infarto miocardico, ictus ischemico, trombosi venosa profonda, embolia polmonare — rappresentano circa il 45% dei decessi. In uno studio prospettico su 1638 pazienti (Marchioli et al., JCO 2005), il 45% delle morti era dovuto a eventi cardiovascolari, il 20% a tumori solidi e il 13% a trasformazioni ematologiche.

Nella trombocitemia essenziale, la sopravvivenza globale è generalmente simile a quella della popolazione generale, ma il rischio di complicanze vascolari resta significativo e condiziona la qualità di vita. La mielofibrosi primaria presenta invece una prognosi peggiore, ma il rischio trombotico mantiene un ruolo clinico rilevante, con eventi che interessano circa un paziente su cinque.

Frequenza e sede degli eventi trombotici

Una metanalisi comprendente 29 studi e 13.436 pazienti ha mostrato una prevalenza complessiva di trombosi (arteriose e venose) intorno al 20–30%, con distribuzione simile nelle tre principali forme Ph⁻. Le trombosi arteriose (≈16%) comprendono stroke, TIA, infarto del miocardio e arteriopatie periferiche, mentre le venose (≈6%) includono trombosi venosa profonda, embolia polmonare e trombosi in sede atipica (splancniche o cerebrali).

Le manifestazioni emorragiche si osservano nel 6–9% dei pazienti, con sedi mucocutanee, gastrointestinali o post-procedurali. Questa coesistenza di rischio

trombotico ed emorragico rende complessa la gestione terapeutica, richiedendo un attento bilanciamento tra prevenzione e sicurezza.

Policitemia vera: controllo dell'ematocrito e aspirina

Due studi fondamentali hanno definito gli standard terapeutici della PV. Il primo (Landolfi et al., NEJM 2004) ha dimostrato che la profilassi con aspirina a basse dosi riduce in modo significativo il rischio di eventi trombotici arteriosi e venosi, senza aumentare in modo rilevante il rischio emorragico. Il secondo (Marchioli et al., NEJM 2013) ha evidenziato che mantenere un ematocrito <45% riduce sostanzialmente l'incidenza di nuovi episodi trombotici rispetto a valori più elevati.

Oggi, la combinazione di salassi terapeutici e ASA a basse dosi rappresenta la terapia di riferimento nei pazienti a basso rischio, mentre nei soggetti ad alto rischio — definiti da età >60 anni o storia di trombosi — è indicata una terapia citoriduttiva, solitamente con idrossiurea. L'obiettivo è mantenere un controllo ematologico stabile e ridurre gli eventi cardiovascolari, che restano la principale minaccia a lungo termine.

Trombocitemia essenziale: stratificazione del rischio

Nella trombocitemia essenziale, la prevenzione delle complicanze trombotiche è guidata da una valutazione del rischio individuale. Il punteggio IPSET-thrombosis e la sua versione aggiornata (Revised IPSET-thrombosis, Tefferi et al., AJH 2023) considerano età, pregressa trombosi, mutazione JAK2 e fattori di rischio cardiovascolare, classificando i pazienti in categorie di rischio crescente.

- Basso rischio: in genere osservazione o ASA a basse dosi.
- Rischio intermedio/alto: indicazione a terapia citoriduttiva (idrossiurea come prima scelta; interferone nei soggetti giovani o in gravidanza).

Questa strategia consente di prevenire le complicanze maggiori senza esporre inutilmente i pazienti a tossicità farmacologiche. Tuttavia, non esistono ancora terapie in grado di prevenire l'evoluzione verso mielofibrosi o leucemia acuta.

Trombosi in sede atipica e diagnosi di MPN

Un aspetto di crescente importanza riguarda le trombosi venose in sede atipica, come le trombosi delle vene splancniche (portale, mesenterica, sovraepatica) o dei seni venosi cerebrali. In questi casi, la probabilità di una MPN sottostante è molto più alta rispetto alla popolazione generale:

- Sindrome di Budd-Chiari: MPN nel 40% dei casi;
- Trombosi portale non cirrotica: MPN nel 30%;

- Trombosi cerebrale: rischio aumentato di circa 2000 volte.

In presenza di trombosi in sedi atipiche, anche in assenza di evidenti alterazioni ematologiche, è quindi opportuno eseguire la ricerca della mutazione JAK2V617F. In numerosi casi, la trombosi rappresenta il primo segno clinico della malattia mieloproliferativa, che può manifestarsi in forma “inclassificabile” o subclinica.

Questo approccio diagnostico precoce è cruciale per orientare la durata e l'intensità del trattamento anticoagulante, oltre che per impostare un adeguato monitoraggio ematologico.

MPN come fattore di rischio tromboembolico persistente

Quando la diagnosi di MPN segue un evento trombotico, il quesito clinico principale riguarda la persistenza del rischio tromboembolico dopo l'inizio della terapia citoriduttiva. Una metanalisi su 2552 individui (Ferrari et al., Haematologica 2019) ha mostrato che, anche nei pazienti trattati con idrossiurea, il rischio trombotico rimane circa tre volte superiore rispetto alla popolazione generale, comparabile a quello dei portatori eterozigoti di mutazioni trombofiliche ereditarie (FV Leiden o FII G20210A).

Questo dato suggerisce che la MPN rappresenta un fattore di rischio trombotico cronico, legato non solo alla viscosità ematica o alla trombocitosi, ma anche a meccanismi infiammatori e disfunzioni endoteliali persistenti. La valutazione del rischio deve quindi essere dinamica e riconsiderata nel tempo, alla luce della risposta terapeutica e dell'evoluzione clinica.

Durata della terapia anticoagulante

Non esistono dati prospettici sufficienti per definire la durata ottimale della terapia anticoagulante nei pazienti con MPN e trombosi venosa. Le evidenze attuali indicano che la decisione debba essere individualizzata, tenendo conto di diversi fattori:

- stato di controllo della MPN sotto terapia citoriduttiva;
- rischio emorragico (età, piastrinopenia, uso concomitante di ASA);
- sede della trombosi (tipica vs atipica);
- presenza di comorbidità cardiovascolari o trombofilie concomitanti.

Scelta dell'anticoagulante: DOACs o VKAs?

L'introduzione dei DOACs (Direct Oral Anticoagulants) ha semplificato la gestione della trombosi in molte condizioni, ma il loro impiego nelle MPN resta oggetto di studio. I dati disponibili, quasi esclusivamente retrospettivi, indicano che i DOACs

sono una valida alternativa ai VKAs (warfarin) nei pazienti con MPN e trombosi in sede tipica, mostrando efficacia comparabile e profilo di sicurezza favorevole.

Permangono tuttavia criticità nell'utilizzo in contesti specifici:

- mancanza di dati solidi sull'uso dei DOACs in trombosi splanchniche;
- difficoltà di gestione nei pazienti con ipersplenismo o alterata funzione epatica;
- incertezza sull'impiego dei DOACs a basse dosi per la profilassi secondaria a lungo termine.

Integrazione della terapia antitrombotica e citoriduttiva

L'approccio terapeutico alle MPN richiede un'integrazione costante tra terapia citoriduttiva e antitrombotica. La riduzione della massa eritrocitaria e piastrinica mediante idrossiurea o interferone contribuisce indirettamente alla prevenzione degli eventi vascolari, ma non sostituisce la necessità di una corretta profilassi antitrombotica.

Il trattamento antiaggregante con ASA rimane raccomandato nella maggior parte dei pazienti, a meno di controindicazioni specifiche (sanguinamento, piastrinopenia severa, disturbi acquisiti della funzione piastrinica). Nei pazienti che necessitano di anticoagulazione per trombosi pregressa, la decisione di sospendere o mantenere l'ASA deve basarsi su una valutazione individuale del rischio emorragico e trombotico.

Gestione multidisciplinare e prevenzione cardiovascolare

La complessità delle MPN impone un approccio multidisciplinare, che coinvolga ematologi, internisti, specialisti in emostasi e trombosi e, quando necessario, cardiologi e medici di medicina generale. La collaborazione è essenziale per:

- integrare il controllo della malattia ematologica con la prevenzione cardiovascolare;
- gestire in modo coordinato farmaci antiaggreganti e anticoagulanti;
- identificare e correggere i fattori di rischio modificabili (ipertensione, fumo, dislipidemia, obesità).

Un corretto controllo dei fattori di rischio tradizionali contribuisce in modo significativo a ridurre gli eventi trombotici anche nei pazienti con MPN, in cui il rischio "ematologico" e quello "cardiovascolare" si sommano.

Conclusioni

Il rischio trombotico nelle MPN rappresenta una delle principali sfide cliniche. La gestione efficace si basa su tre pilastri fondamentali:

1. Diagnosi precoce – sospettare una MPN in presenza di alterazioni ematologiche o trombosi in sedi atipiche e procedere a una diagnosi molecolare tempestiva.
2. Controllo ematologico ottimale – mantenere l’ematocrito <45% nella PV, prevenire la trombocitosi estrema nella TE e gestire la fibrosi nel tempo.
3. Prevenzione e trattamento delle complicanze trombotiche – combinare in modo appropriato terapia citoreducente, ASA e anticoagulazione, adattando la strategia al profilo individuale di rischio.

L’attenzione congiunta a malattia ematologica e rischio vascolare consente di migliorare la prognosi e la qualità di vita dei pazienti, riducendo al minimo le complicanze di una condizione che, pur cronica, può essere oggi gestita con efficacia e sicurezza.