

LA TROMBOCITEMIA ESSENZIALE NEL CANE E NEL GATTO. Parte I.*

ALEXANDRA CHISHOLM-CHAIT, VMD
Auburn University

Riassunto

La trombocitemia essenziale è un raro tipo di disordine mieloproliferativo che deve essere differenziato dalle altre cause di eccesso di piastrine circolanti. Negli animali colpiti dalla malattia, l'incremento del conteggio piastrinico è dovuto ad un'espansione clonale di precursori megacariocitari; inoltre, le piastrine ed i megacariociti sono spesso morfologicamente e funzionalmente anormali. Nel presente lavoro vengono illustrate diverse caratteristiche distintive e la terminologia utilizzata per descrivere i disordini mieloproliferativi e le altre cause di trombocitosi, dal punto di vista della differenziazione fra queste entità patologiche.

Summary

Essential thrombocythemia is a rare type of myeloproliferative disorder that must be differentiated from other causes of excessive circulating platelets. In cases of essential thrombocythemia, the elevated platelet count is caused by clonal expansion of megakaryocyte precursors; in addition, platelets and megakaryocytes are often morphologically and functionally abnormal. This article reviews several distinguishing features and the terminology used to describe myeloproliferative disorders and other causes of thrombocytosis, with respect to differentiating between these diseases.

La trombocitemia essenziale, o primaria, è una patologia mieloproliferativa cronica poco frequente, tipicamente caratterizzata da eccessiva produzione di piastrine e/o megacariociti morfologicamente e funzionalmente anomali. L'iperproduzione piastrinica deriva dall'espansione clonale di precursori megacariocitari nel midollo osseo (Fig. 1).^{1,2} Le cellule progenitriche emopoietiche della linea piastrinica (oltre che di altre linee) possono andare incontro ad amplificazione clonale quando mutazioni genetiche ne accrescono la sensibilità alle citochine stimolanti o ne riducono la sensibilità a quelle inibitorie che regolano la trombopoiesi (vedi "Citochine impegnate nella regolazione della trombopoiesi").³⁻⁶

La trombocitemia essenziale deve essere distinta da altre cause di iperpiastriemia; infatti, l'eccessivo rilascio di piastrine di solito rappresenta una reazione *secondaria*, non patologica, a una stimolazione generale del midollo

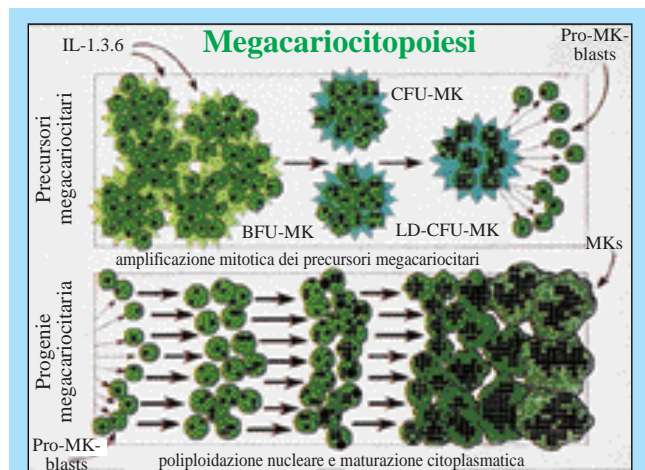


FIGURA 1 - Progenitori megacariocitari (MK) e relativa discendenza. La trombocitemia essenziale si sviluppa quando uno di questi tipi cellulari va incontro a trasformazione neoplastica e proliferazione clonale (BFU-MK = precursore megacariocitario formante colonie "a scoppio"; CFU-MK = precursore megacariocitario formante colonie; IL = interleuchina; LD-CFU-MK = precursore megacariocitario formante colonie a bassa densità; Pro-MK-blast = promegacarioblasto).

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 21, N. 2, febbraio 1999, 158. Con l'autorizzazione dell'Editore.

osseo, come prevedibile nell'emopoiesi di rimbalzo che fa seguito alla chemioterapia. Questo tipo di trombocitosi deriva dall'emopoiesi indotta da citochine e generalmente non richiede alcun trattamento specifico. Al contrario, l'iperproduzione piastrinica di origine mieloproliferativa *necessita* di terapie e controlli regolari. Se la trombocitosi è associata a una patologia mieloproliferativa primitiva, è utile determinare il tipo primario di cellula coinvolto poiché alcune classi della condizione rispondono maggiormente alla terapia rispetto ad altre. Benché la trombocitemia essenziale sia un evento raro nel cane e nel gatto, in letteratura veterinaria sono stati documentati molteplici casi di aumento anomalo delle piastrine circolanti,⁷⁻²⁰ alcuni dei quali riconducibili a trombocitemia primaria.¹⁴⁻¹⁸

Il presente lavoro è suddiviso in due parti. Questa prima parte comprende una breve rassegna delle classificazioni e terminologie impiegate per descrivere le malattie mieloproliferative e le altre cause di trombocitosi, allo scopo di chiarire gli aspetti distintivi fra queste patologie; inoltre verrà affrontata la diagnosi della trombocitemia essenziale. Nella seconda parte, l'attenzione sarà rivolta ad anamnesi, reperti clinicopatologici e trattamento della trombocitemia essenziale e verranno descritti i progressi recentemente compiuti in ambito diagnostico in campo umano.

MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE

Una malattia mieloproliferativa è un disordine di natura neoplastica caratterizzato da espansione clonale autonoma di cellule staminali emopoietiche di tipo non linfoide (Tab. 1). Queste patologie vengono classificate come leucemie mieloidi acute o croniche (dove i termini *acuto* e *cronico* non si riferiscono alla durata dell'affezione, bensì allo stato di maturazione del clone autonomo). Le forme croniche (Fig. 2A) comprendono diverse condizioni cliniche distinte e sovrapposte caratterizzate da iperproduzione di cloni emopoietici maggiormente *differenziati*, come nella policitemia vera o nella trombocitemia essenziale. Le leucemie acute (Fig. 2B) sono associate a una preponderanza di forme *blastiche*.²¹ Queste cellule possono essere confinate nel midollo osseo, reperibili in circolo e/o disseminate nell'intero organismo.¹⁵

Benché la maggior parte delle malattie mieloproliferative croniche sia caratterizzata dalla dominanza di una particolare linea cellulare, come la leucemia granulocitaria cronica, gli esami emocromocitometrici spesso confondono la diagnosi poiché viene rilevato l'eccesso di due o più tipi cellulari. Le categorie di malattia mieloproliferativa segnalate nei piccoli animali comprendono policitemia vera (produzione clonale di eritrociti, distinta dalla *eritrocitosi primaria* descritta nell'uomo), leucemia mielomonocitaria (produzione clonale di neutrofili e monociti), complesso dell'eritroleucemia (espansione di cloni eritroidi e granulocitari), leucemia (basofila, granulocitaria o monocitaria), trombocitemia essenziale, mielofibrosi e anemia aplastica.^{12,21,22} Le malattie mieloproliferative possono comprendere forme intermedie o miste e si possono trasformare l'una nell'altra nel corso del tempo (ad es. possono avere origine come leucemia ba-

CITOCINE IMPEGNATE NELLA REGOLAZIONE DELLA TROMBOPOIESI

Citochine stimolanti

Fattore stimolante colonie granulocitarie/monocitarie
Interleuchina-3
Interleuchina-6
Interleuchina-11
Trombopoietina
Eritropoietina

Citochine inibitorie

Fattore di crescita- β trasformante
Glicoproteina rilasciata dalle piastrine
Fattore piastrinico 4
Interferon- α
Interferon- γ

Tabella 1
Classificazione dei disordini mieloproliferativi nel cane e nel gatto^a

Disordine	Clone cellulare predominante
Leucemia granulocitaria	Neutrofili
Leucemia monocitaria	Monociti
Leucemia mielomonocitaria	Neutrofili e monociti
Leucemia eosinofila	Eosinofili
Leucemia basofila	Basofili
Policitemia vera (eritrocitosi primaria)	Eritrociti
Complesso dell'eritroleucemia	Serie eritroidi e granulocitarie
Trombocitemia	Piastrine
Leucemia megacariocitaria o megacarioblastica	Megacariociti e megacarioblasti
Mielofibrosi o mielosclerosi	Cellule stromali midollari ^b (ad es. fibroblasti)
Leucemia aleucemica	Qualsiasi clone aberrante non rilevabile in circolo e che non deprime l'emopoiesi normale

^a Adattato da Evans RJ, Gorman NT: Myeloproliferative disease in the dog and cat: Definition, aetiology and classification. *Vet Rec* 121:437-443, 1987.

^b Benché i fibroblasti possano derivare da un unico clone, la maggior parte degli studi suggerisce che gli elementi coinvolti nei processi di mielofibrosi sono di tipo policlonale e producono collagene in risposta alla stimolazione di cloni emopoietici.²³

sofila e trasformarsi in seguito in leucemia mieloide acuta meno differenziata).¹² Le displasie delle cellule stromali possono dare origine a stati di mielofibrosi, benché l'iperproduzione di collagene generalmente consegua alla stimolazione di citochine prodotte da cloni emopoietici trasformati.²³ La terminologia spesso coincide e rivela le differenze minime esistenti fra le cellule clonali in quanto a morfologia e differenziazione. Classificazioni più dettagliate in ambito veterinario sono disponibili in altre pubblicazioni.^{21,24} Un ripasso della gerarchia fondamentale dell'emopoiesi consente di comprendere il motivo dell'aberrazione simultanea di molteplici linee cellulari (Fig. 3).

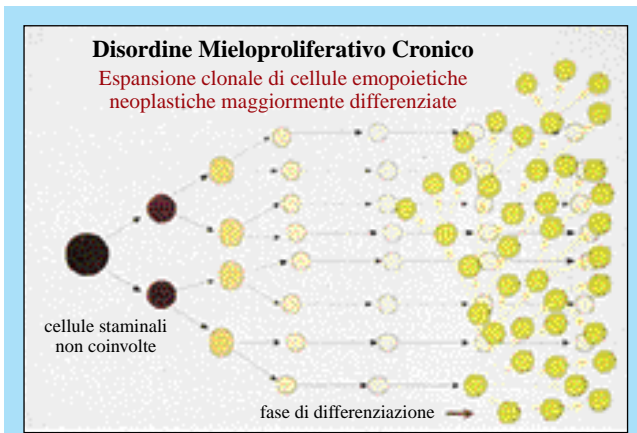


Figura 2A

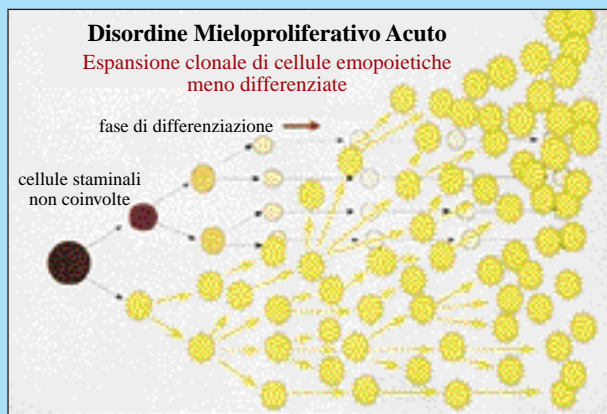


Figura 2B

FIGURA 2 - (A) Disordini mieloproliferativi cronici: espansione di cloni neoplastici ben differenziati (cellule gialle e verdi tratteggiate). (B) Disordini mieloproliferativi acuti: proliferazione clonale di blasti o di cellule neoplastiche scarsamente differenziate (cellule gialle piene).

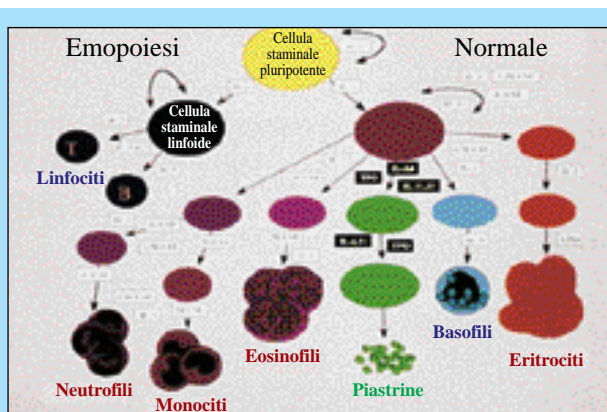


FIGURA 3 - Emopoiesi normale (Ba = basofili; BFU = unità formante blasti; CFU = unità formante colonie; CSF = fattore stimolante colonie; E = eritrocita; Eo = eosinofilo; EPO = eritropoietina; G = granulocita; Gemm = granulocita, eritrocita, monocita, megacariocita; GM = granulocita monocita; IL = interleuchina; M = monocita; Meg = megacariocita; TPO = trombopoietina).

L'elemento progenitore noto come *unità-formante-colonie-GEMM* (*colony-forming-unit-GEMM* o CFU-GEMM, dove la sigla "GEMM" descrive in modo approssimativo i tipi cellulari in cui la cellula progenitrice si differenzia [granulocita, eritrocita, monocita e megacariocita])

è una cellula staminale mieloide dotata di scarse capacità di auto-replicazione e differenziazione in cellule figlie. Queste ultime e, a loro volta, le cellule che ne deriveranno presenteranno uno spettro di capacità differenziative progressivamente più ristretto diventando infine "monopotenti". Le cellule monopotenti si possono differenziare in un tipo cellulare specifico, riconoscibile nello striscio di sangue. Alcuni esempi di elementi progenitori monopotenti sono rappresentati da precursore-eosinofilo formante colonie- (CFU-Eo), precursore-eritrocitario formante colonie "a scoppio" BFU-E), CFU-G, CFU-M e CFU-Meg, che si differenziano rispettivamente in eosinofili, eritrociti, granulociti neutrofili, monociti e megacariociti (quindi piastrine).

Come prevedibile, le cellule staminali pluripotenti costituiscono una percentuale molto più bassa fra gli elementi progenitori emopoietici (inferiore a 0,01%). Si tratta di cellule scarsamente distinguibili rispetto alla relativa progenie più differenziata; infatti, non è possibile riconoscerle morfologicamente al microscopio ottico. La maggior parte di queste cellule pluripotenti si trova in stato quiescente e avvia un ciclo cellulare soltanto quando la richiesta di emopoiesi eccede la capacità delle CFU più differenziate di fornire nuovi elementi,¹² come accade in seguito all'intossicazione organica indotta da irradiazione o chemioterapia. La predominanza di una data discendenza dipende dalla composizione locale di citochine stimolatorie o inibitorie.

Il motivo di sviluppo delle malattie mieloproliferative negli animali è scarsamente chiarito. Nel gatto, esiste una evidente connessione fra infezione sostenuta dal virus della leucemia felina e sviluppo di conseguenti mielopatie di tipo neoplastico e displasico; nel cane, invece, non è stato confermato nulla di analogo. Perfezionando la diagnosi e la caratterizzazione delle malattie mieloproliferative dei piccoli animali, probabilmente sarà possibile definirne la relazione con fattori di natura genetica o virale. Attualmente, i criteri migliori per classificare queste patologie nel cane e nel gatto sono i sistemi diagnostici sviluppati nel campo dell'oncologia umana e modificati per adattare i diversi parametri di laboratorio alle esigenze veterinarie. Inoltre, l'uso di questi sistemi standardizzati consente di stabilire una nomenclatura utile per consultare in modo efficace e comprensivo le pubblicazioni attuali e quelle che seguiranno in medicina veterinaria, utilizzando termini limitati e precisi.

È possibile che, man mano che saranno conosciute più a fondo dai veterinari, le malattie mieloproliferative vengano identificate con maggiore precisione, portando a percentuali di prevalenza più elevate di quelle rilevate attualmente. Estrema importanza assume anche la maggiore disponibilità di attrezzature per ematologia ambulatoriali, che facilitano il riconoscimento della patologia in stadio precoce (prima della comparsa dei segni clinici), soprattutto perché un numero crescente di professionisti considera gli esami del sangue quale routine nel controllo dei pazienti geriatrici e nella valutazione preoperatoria. Le condizioni preleucemiche si individuano rilevando la presenza immotivata di macrocitosi, eritrociti nucleati e piastrine di grandi dimensioni o contenenti eccessiva granulazione.¹² Il riscontro di piastrine anomale o in numero eccessivo rende indispensabile la differenziazione fra trombocitosi e trombocitemia.

CONFRONTO FRA TROMBOCITOSI MIELOPROLIFERATIVA E TROMBOCITOSI REATTIVA

Sfortunatamente, gran parte delle pubblicazioni esistenti in letteratura umana e veterinaria sono colme di terminologie incoerenti. Ad esempio, il termine *trombocitosi primaria* viene talvolta utilizzato come sinonimo di *trombocitemia essenziale* per descrivere condizioni di iperproduzione piastrinica a partire da precursori megacariocitari clonali displasici. Il termine *trombocitosi* (vedi “Cause di trombocitosi”) viene impiegato in modo più appropriato per descrivere stati di eccessiva trombopoiesi secondari a infezioni, infiammazioni acute e croniche, carenza di ferro, emorragie, interventi chirurgici e stimolazioni aspecifiche del midollo osseo (ovvero trombocitosi reattiva).^{25,26}

Il termine trombocitosi descrive anche l'aumento delle piastrine circolanti dovuto a improvviso rilascio dalle principali sedi di immagazzinamento. Gli organi dotati di esteso circolo ematico sinusoidale (ad es. la milza) possono sequestrare oltre un terzo delle piastrine presenti nell'organismo. La contrazione splenica indotta da esercizio fisico, stress o emorragie acute può provocare un aumento significativo del conteggio piastrinico senza alterare la dotazione piastrinica complessiva dell'organismo. La trombocitosi reattiva è anche parte dell'ematopoiesi “di ritorno” conseguente a stati di depressione midollare o consumo periferico di piastrine di origine nutrizionale, immunitaria o tossica.²⁷ La durata della trombocitosi consente di tracciare un elenco di diagnosi differenziali che occorre analizzare prima di formulare il sospetto di una forma reattiva (vedi “Cause di trombocitosi reattiva in base alla durata dell'iperpiastrinemia”).

Il termine *trombocitosi* viene impiegato anche per descrivere condizioni in cui l'aumento delle piastrine consegue ad altre malattie mieloproliferative o displasie mieloidi. Queste condizioni sono caratterizzate da cloni emopoietici displasici che, pur non appartenendo alla linea megacariocitaria, in qualche modo stimolano una pertinente produzione di piastrine (trombocitosi mieloproliferativa).¹⁹ Alcuni autori utilizzano il termine *trombocitemia* riferendosi ad aumenti piastrinici associati a malattie mieloproliferative di qualsiasi origine²⁷; tuttavia, il termine *trombocitemia essenziale* viene giustamente riservato alle forme caratterizzate da espansione clonale di una cellula trasformata, appartenente *unicamente* alla linea megacariocitaria.

La trombocitosi reattiva e la trombocitemia essenziale sono due sindromi cliniche estremamente diverse fra loro, nonostante il reperto comune di iperpiastrinemia. La prima è caratterizzata da produzione di piastrine e megacariociti *normali* dal punto di vista funzionale e morfologico (Fig. 4) e non è tipicamente associata a maggiori rischi di complicazioni emostatiche.^{25,27} Studi recenti suggeriscono che l'eccessiva trombopoiesi caratteristica della trombocitosi reattiva derivi dall'elaborazione delle interleuchine (IL)-1 β , -4 e -6, citochine che influenzano i megacariociti e gli stadi pre-megacariocitari della produzione piastrinica.^{28,29} La IL-6 è un reagente della fase acuta rilasciato in corso di stress o infiammazione (vedi “Cause di trombocitosi reattiva in base alla durata dell'iperpiastrinemia”) che influenza in modo particolare la produzione delle piastrine normali nel corso della condizione.²⁹ Al contrario, la caratteristica della trombocitemia essenziale è l'anomalia morfologica delle piastrine e/o dei megacariociti³⁰ (Figg. 5A e 5B) e/o la disfunzione piastrinica.³¹⁻³³

CAUSE DI TROMBOCITOSI

Trombocitosi reattiva

- Infezione
- Infiammazione
- Carenza di ferro
- Emorragia
- Interventi chirurgici
- Iperadrenocorticismismo o glucocorticoidi esogeni
- Rilascio da sedi di immagazzinamento (splenectomia, lobectomia polmonare, contrazione splenica)
- Stimolazione midollare aspecifica oppure stimolazione di altre linee midollari (policitemia secondaria)
- Carcinoma metastatico

Trombocitosi mieloproliferativa

- Mielodisplasia
- Metaplasia mieloide
- Policitemia vera
- Trombocitemia essenziale

CAUSE DI TROMBOCITOSI REATTIVA IN BASE ALLA DURATA DELL'IPERPIASTRINEMIA^a

Acuta/Transitoria

Durata di minuti od ore

- Adrenalina
- Vincristina
- Esercizio fisico

Durata da ore a giorni

- Emorragia acuta
- Guarigione da infezioni acute
- Post-trombocitopenia (di rimbalzo)
 - Post-immunomediata
 - Post-chemioterapia

Cronica

- Carenza di ferro (perdita ematica cronica)
 - Parassitosi gastrointestinale/ cutanea
 - Enteropatia infiammatoria cronica
- Malattia infiammatoria cronica
- Iperadrenocorticismismo
- Infiammazione cronica
 - Toxoplasmosi
 - Epatozoonosi
- Neoplasie (possono dare origine a citochine emopoietiche)
- Anemia emolitica
- Splenectomia (un leggero stato di trombocitosi può persistere indefinitamente)

^a Adattato da Frenkel EP: The clinical spectrum of thrombocytosis and thrombocythemia. *Am J Med Sci* 301(1): 69-80, 1991.

Nella trombocitemia essenziale, la trombopoiesi si verifica indipendentemente dalle influenze dei reagenti della fase acuta e di altre citochine regolatrici. Tuttavia, il ruolo della trombopoietina e relativi recettori non è ancora stato completamente chiarito ed è tuttora in fase di studio. Il tempo di sanguinamento della mucosa boccale e/o i test di aggregazione piastrinica in risposta ad agonisti quali trombina o fattore di attivazione piastrinica sono esami utili (se disponibili) per valutare la funzionalità delle piastrine quando si sospetti una malattia mieloproliferativa. È interessante osservare che l'aumento del numero di piastrine associato a trombocitemia essenziale non è sempre indice di tendenza alla trombosi, benché gli eventi trombotici siano frequenti nei pazienti umani, soprattutto nell'ambito della circolazione splenica, mesenterica e portale.^{32,33} Al contrario, gli animali colpiti dalla condizione sembrano essere maggiormente predisposti a eccessivo sanguinamento, come indica il riscontro di ecchimosi, petecchie, ematochezia, melena o ematuria.³¹ Si noti che qualsiasi stato di trombocitosi associato a una condizione protromboembolica coesistente o sottostante (ad es. pancreatite o ipertensione) può accrescere il rischio di tromboembolismo.

Sfortunatamente, il solo ricorso alla conta piastrinica e ai test di funzionalità non consente di distinguere fra trombocitemia essenziale e trombocitosi secondaria ad altre patologie, quali infezioni, stati infiammatori o emorragie. Di conseguenza, la maggior parte degli specialisti in oncologia umana ed alcuni veterinari hanno adottato un approccio standardizzato alla diagnosi di trombocitemia essenziale impiegando i criteri guida sviluppati dal Polycythemia Vera Study Group.^{34,35} Questi criteri elencano gli aspetti clinicopatologici specifici di cui è richiesta la presenza o l'assenza prima di attribuire l'iperpiastrinemia ad una trombocitemia essenziale^{34,35} (vedi "Criteri diagnostici della trombocitemia essenziale nell'uomo").

Nel corso degli ultimi due decenni questi criteri diagnostici sono stati modificati, deviando l'attenzione dalle caratteristiche che escludono altre cause di iperproduzione piastrinica ad alcuni indicatori positivi della condizione. Nonostante il recente sviluppo di un gran numero di test in vivo e in vitro che consentono di identificare i soggetti affetti da trombocitemia essenziale, i criteri diagnostici si basano nuovamente sul principio dell'esclusione, considerando alcuni di questi indicatori positivi come strumenti di supporto.

CRITERI DIAGNOSTICI

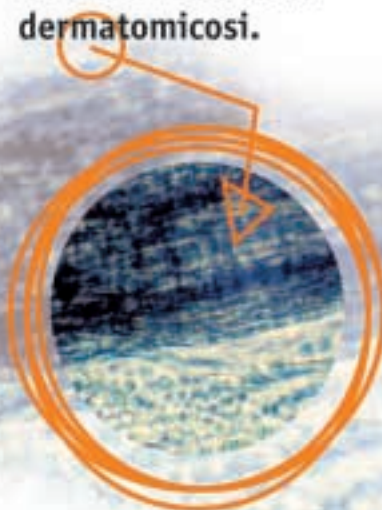
I criteri diagnostici sviluppati dal Polycythemia Vera Study Group richiedono ulteriori approfondimenti; infatti, alcuni rivestono attualmente scarsa rilevanza nell'ambito della popolazione veterinaria, mentre ad altri si adatterebbe meglio un ruolo di supporto piuttosto che di elemento diagnostico fondamentale (vedi "Criteri per la diagnosi della trombocitemia essenziale nell'uomo"). Ad esempio, il limite massimo del conteggio piastrinico normale varia maggiormente in ambito veterinario che in ambito umano; valori superiori a 600.000/ μ l vengono registrati in animali domestici per il resto sani. Pertanto, è più corretto intraprendere l'indagine conservativa della trombocitosi quando il numero di piastrine supera il valore di 700.000/ μ l, soprattutto in assenza di altre anomalie clinicopatologiche o rile-

il trattamento delle dermatomicosi

Soluzione antimicotica

Indicato per il trattamento ed il controllo delle dermatomicosi.

marchio registrato



Disponibile in farmacia

confezione da 100 ml



JANSSEN-CILAG SpA

Milano

Via Michelangelo Buonarroti, 23 • 20093
Cologno Monzese • Tel. 0225101 - Fax 0226708196



MULTIMAGE
S.p.A.

G

MM

1 I GN STIC

T.V. L. 1.5
L. 1.5
L. 1.5

3 CHI U GI

G. 1.5
L. 1.5
L. 1.5

5 ST

2 I GN STIC

L. 1.5
L. 1.5
L. 1.5

L T I

L. 1.5
L. 1.5
L. 1.5

ST

vabili all'esame clinico. Indipendentemente dal numero esatto di piastrine oltre il quale si deve prendere in considerazione la trombocitemia essenziale, l'esclusione attenta di altre forme mieloproliferative e della trombocitosi reattiva rimane fondamentale ai fini diagnostici.

In primo luogo, i livelli di emoglobina e il numero di eritrociti non devono superare determinate soglie poiché l'espansione clonale della linea eritroide spesso è accompagnata da trombocitosi secondaria. La policitemia vera, come descritto in questa sede, è la malattia mieloproliferativa caratterizzata da aumento del numero di eritrociti,

piastrine e, solitamente, leucociti, epatosplenomegalia e livelli di eritropoietina normali o abbassati. Gli animali con espansione della sola linea eritroide, non accompagnata da aumenti degli elementi piastrinici o leucocitari e da epatosplenomegalia devono essere più correttamente considerati affetti da eritrocitosi primaria (se di origine neoplastica) oppure secondaria (quando rappresenti una risposta compensatoria normale all'ipossiemia).

La presenza di depositi normali di ferro nel midollo osseo è un ulteriore criterio necessario per escludere la policitemia vera. Nei soggetti colpiti da questa condizione, si verifica un'iperproduzione non regolata di eritrociti che a lungo andare esaurisce le riserve di ferro. Ad un certo punto, la diminuzione del ferro disponibile agisce quale freno sull'eritropoiesi, inducendo la comparsa di un valore ematocrito "falsamente" normalizzato. Pertanto, la presenza di livelli midollari di ferro nella norma, oppure il riscontro di iperproduzione eritrocitaria dopo il ripristino delle riserve midollari deplete, sono fondamentali per escludere ulteriormente la policitemia vera quale causa di trombocitosi. Inoltre, le emorragie croniche (come si verificano in caso di parassitosi gravi) e la coesistente carenza di ferro possono essere all'origine di trombocitosi reattiva; tranne quando si identifichi la sede della perdita di sangue, l'esaurimento delle scorte di ferro può essere l'unico indizio di emorragia cronica. In queste circostanze, la normalizzazione della conta piastrinica dopo un periodo di prova con integrazione di ferro indica l'origine reattiva della trombocitosi.

Nell'uomo, l'assenza del cromosoma Philadelphia è un

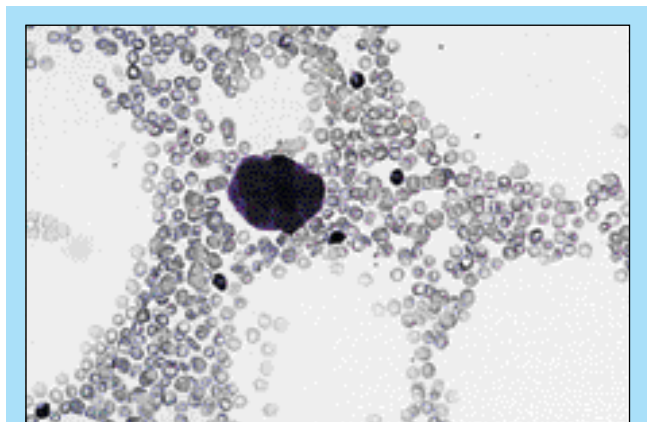


FIGURA 4 - Immagine citologica di midollo osseo in cui si evidenzia un megacariocita normale.



I VEN IT

ff rt r m z n l
 ttr zz tur e m l t
 r nu v m ul t r

Fn nz m nt n 12 m s f ss

- UNIVER LX 1... I e m ul m to
 1 KV m m, t v l e n ut e n r n s.
 s il m r r l u m n s
- K l e m r e d u r e m s t v e o
 s v l u m m n e L V n n v s e
 e u l t r m u l e l r n t x s s
- L u s v u l e e n t l e s e t t
 s e h m g x n z x
- T v l r s t e n r n e x n x
 s l n z l e n u t m e s o z z
- L m m u l t r e n s 5 r z z
- m v l r z n n n u l l
 s l z v l s u r t e n s l m l l
 e m l e v t e n l m e z n 2 n
- M e r s e n e d r e n s t v
 e l e n e l x l y

T t | L. 1.7 .

T r s r e s t l z n e l l u
 e n s u l z l e n s m r n l r z z
 G r n z 12 m s s u l t l m t r l
 C o r s t e n r l e 1.15 .

s n l l t r e m p z n

MULTIMAGE

T l. 331.21
 n f r u e t w w w. r u e t
 s . 43 .

T U M E N T Z I N E 7 E I E M I L I

S T E M I I N F ' M ' T I C I M T E I L I I C N S U M F E I C H I U G I C I

altro criterio di valutazione poiché i pazienti con questo tipo di aberrazione cromosomica sono predisposti allo sviluppo di leucemia mielogena cronica.³⁵ Questo difetto deriva dalla traslocazione dell'oncogene *c-myc* in una posizione adiacente un gene stimolatore delle immunoglobuline. Pertanto, l'oncogene *c-myc* viene attivato con frequenza molto superiore al normale, con conseguente iperproduzione di fattori di trascrizione. Si ritiene che l'iperpiastrinemia rile-

vata in questa condizione rappresenti una trombocitosi mieloproliferativa piuttosto che una trombocitemia vera. Benché nei piccoli animali sia stata segnalata la presenza di leucemia mielogena cronica, le difficoltà tecniche legate alla cariotipizzazione dei cromosomi canini e felini impedisce di identificare il cromosoma Philadelphia e altre anomalie cromosomiche quali fattori di rischio per lo sviluppo di particolari sindromi mieloproliferative in ambito veterina-

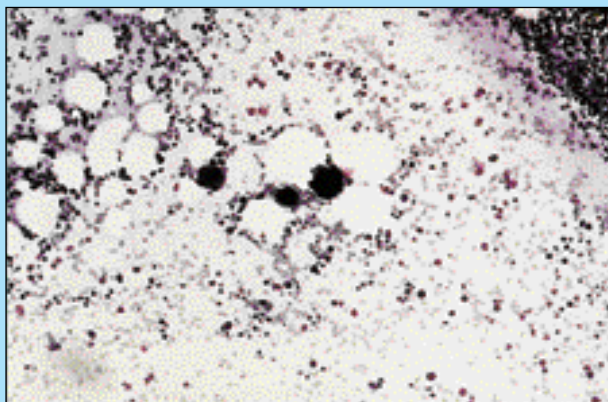


Figura 5A

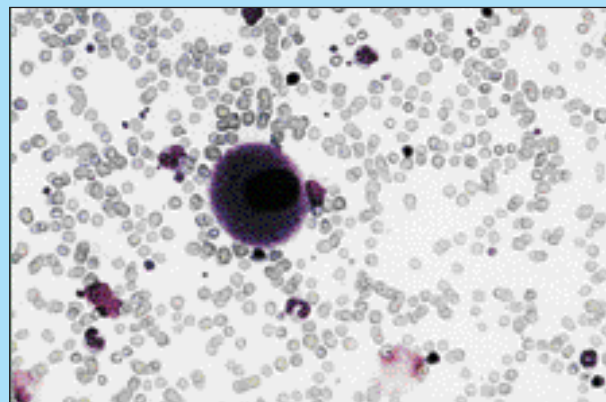


Figura 5B

FIGURA 5 - (A e B) Immagini citologiche di midollo osseo evidenzianti uno stato di displasia megacariocitaria. Rispetto ai megacariociti normali (vedi FIGURA 4), quelli riprodotti in questa sede presentano anomalie morfologiche con diminuzione del rapporto nucleo:citoplasma e ploidia nucleare anomala.

CRITERI PER LA DIAGNOSI DI TROMBOCITEMIA ESSENZIALE NELL'UOMO^a

- Conteggio piastrinico superiore a $600 \times 10^9/l^b$ ($>700 \times 10^9/l$ negli animali)
- Rapporto normale fra massa eritrocitaria/ematocrito
- Presenza di ferro colorabile nel midollo osseo oppure insuccesso del tentativo terapeutico (l'integrazione di ferro per 1 mese non comporta un innalzamento significativo dei livelli di emoglobina)
- Assenza di ricombinazioni del cromosoma Philadelphia o del gene *bcr/abl*^b
- Assenza di fibrosi del collagene del midollo osseo oppure fibrosi a carico di meno di 1/3 di un'area bioptica di midollo senza segni di splenomegalia e reazione leucoeritroblastica
- Assenza di segni citogenetici o morfologici di sindrome mielodisplasica
- Assenza di cause note di trombocitosi reattiva (nessun segno di infiammazione, ecc.)

^a Indicazioni del Polycythemia Vera Study Group, 1986,³⁴ aggiornate al 1997.³⁵

^b Questi criteri non sono adatti negli animali.

rio. Nell'uomo, anche altre aberrazioni genetiche (ad es. ricombinazioni *bcr/abl*) accrescono il rischio che una malattia mieloproliferativa più differenziata, quale la trombocitemia essenziale, si trasformi in una forma leucemica più aggressiva e caratterizzata da una prognosi più grave.^{35,36} Anche in questo caso, nel cane e nel gatto non sono stati individuati difetti genetici di questo genere.

È necessario confermare l'assenza di collagene nel midollo osseo poiché il processo di mielofibrosi può accompagnare o provocare fasi intermittenti di iperproduzione piastrinica e può anche indicare la presenza di un'altra malattia mieloproliferativa sottostante. Quando esistano segni di modificazioni fibrotiche iniziali a carico del midollo, occorre escludere situazioni di emopoiesi extramidollare compensatoria

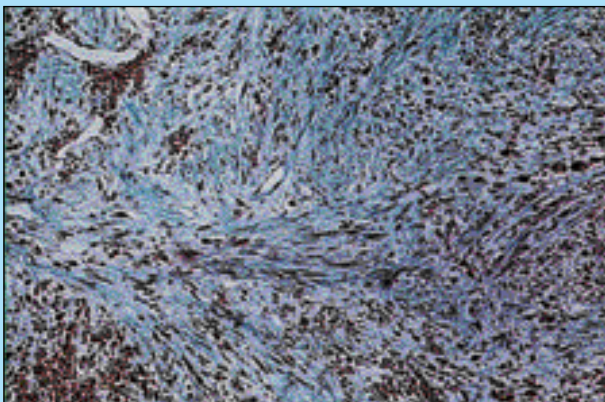


FIGURA 6 - Immagine istopatologica di midollo osseo in cui si evidenzia la sostituzione significativa degli elementi normali da parte di un processo fibrotico.

(che solitamente inducono splenomegalia) quali cause di trombocitosi. È altrettanto importante realizzare che la mielofibrosi progressiva (Fig. 6) può rappresentare una conseguenza degli ultimi stadi di numerose malattie mieloproliferative, fra cui la trombocitemia essenziale. La degranolazione dei megacariociti e la conseguente elaborazione di fattori di crescita è in grado di stimolare la produzione di collagene da parte di fibroblasti midollari adiacenti.^a Pertanto, il riscontro di un grado anche moderato di mielofibrosi richiede l'esame particolarmente attento di altri componenti midollari per differenziare i vari tipi di malattia mieloproliferativa. Infine, bisogna escludere qualsiasi altra causa di trombocitosi (vedi "Cause di trombocitosi") prima di formulare una diagnosi di trombocitemia essenziale.

I sistemi diagnostici precedenti associavano criteri positivi e per esclusione più specifici. Ad esempio, il sistema Rotterdam per la diagnosi di trombocitemia essenziale³⁷ comprende l'iperplasia megacariocitaria e la splenomegalia quali ulteriori criteri positivi. Inoltre, la presenza di osteosclerosi midollare o di qualsiasi aspetto mielodisplasico vengono considerati criteri aggiuntivi di diagnosi per esclusione. Alcuni parametri clinici indefiniti, quale la splenomegalia, sono stati perfezionati per inserire metodi più oggettivi di accertamento delle dimensioni spleniche, mediante esame ecografico, tomografia computerizzata³⁷⁻³⁹ e, più recentemente, scintigrafia.^{40,41} Sfortunatamente, la gamma estremamente eterogenea di conformazioni, taglie e pesi nell'ambito della popolazione di animali da compagnia impedisce di stabilire un intervallo ristretto standard per le dimensioni spleniche. Ciononostante, comunque sia stata determinata, la splenomegalia deve essere considerata quale criterio positivo di sostegno (in contrapposizione a un criterio assoluto) per la diagnosi di trombocitemia essenziale.

^a Comunicazione personale: Boudreaux M. Clinical pathology department, Auburn University, AL, 1998.

Ringraziamenti

Si ringraziano in modo particolare Clint D. Lothrop, William G. Brewer, Jr. e Mary K. Boudreaux per avere contribuito al presente lavoro con commenti e suggerimenti approfonditi, Joseph S. Spano per le immagini citologiche e Jaime Modiano per la consultazione dell'ultimo minuto.

Note sull'Autore

La Dr.ssa Chisholm-Chait è affiliato al Small Animal Surgery and Medicine Department, College of Veterinary Medicine, Auburn University, Alabama.

Bibliografia

1. Singal UU, Prasad AS, Halton DM, et al: Essential thrombocythemia: A clonal disorder of hematopoietic stem cell. *Am J Hematol* 14:193-196, 1983.
2. Fialkow PJ, Faguet BB, Jacobson RJ, et al: Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorder with origin in a multipotent stem

- cell. *Blood* 8:916-919, 1981.
3. Eridani S, Batten E, Sawyer B: Erythroid colony formation in primary thrombocythaemia; evidence of hypersensitivity to erythropoietin. *Br J Haematol* 55:157-161, 1983.
 4. Gerwitz AM, Bruno E, Elwell J, Hoffman R: In vitro studies of megakaryocytopoiesis in thrombocytic disorders in man. *Blood* 61:384-389, 1983.
 5. Zauli G, Catani L, Gugliotta L, et al: Essential thrombocythemia: Impaired regulation of megakaryocyte progenitors. *Int J Cell Clon* 9:43-56, 1991.
 6. Florensa L, Besses C, Woessner F, et al: Endogenous megakaryocyte and erythroid colony formation from blood in essential thrombocythemia. *Leukemia* 9:271-273, 1995.
 7. Schmidt RE, Letscher RM, Toft JD: Megakaryocytic myelosis in cats: Review-and case report. *J Small Anim Pract* 24(12):759-762, 1983.
 8. Holscher MA, Collins RD, Glick AD, Griffith BO: Megakaryocytic leukemia in a dog. *Vet Pathol* 15(4):562-565, 1978.
 9. Shull RM, DeNovo RC, McCracken MD: Megakaryoblastic leukemia in a dog. *Vet Pathol* 23(4):533-536, 1986.
 10. MacEwen EG, Drazner FH, McClelland AJ, Wilkins RJ: Treatment of basophilic leukemia in a dog [Myelogenous leukemia] *JAVMA* 166(4):376-380, 1975.
 11. Harvey JW, Henderson CW, French TW, et al: Myeloproliferative disease with megakaryocytic predominance in a dog with occult dirofilariasis. *Vet Clin Pathol* 11:5-11, 1982.
 12. Evans RJ, Gorman NT: Myeloproliferative disease in the dog and cat: Definition, aetiology, and classification. *Vet Rec* 121:437-443, 1987.
 13. Mears EA, Raskin RE, Legendre AM: Basophilic leukemia in a dog. *J Vet Intern Med* 11(2):92-94, 1997.
 14. Simpson JW, Else RW, Honeyman P: Successful treatment of suspected essential thrombocythaemia in the dog. *J Small Anim Pract* 31(7):345-348, 1990.
 15. Hopper PE, Mandell CP, Turrel JM, et al: Probable essential thrombocythemia in a dog. *J Vet Intern Med* 3(2):79-85, 1989.
 16. Smith M, Turrel JM: Radiophosphorus (³²P) treatment of bone marrow disorders in dogs: 11 cases (1970-1987). *JAVMA* 194(1):98-102, 1989.
 17. Hammer AS, Couto CG, Getzy D, Bailey MQ: Essential thrombocythemia in a cat. *J Vet Intern Med* 4(2):87-91, 1990.
 18. Tablin F, Jain NC, Mandell CP, et al: Ultrastructural analysis of platelets and megakaryocytes from a dog with probable essential thrombocythemia. *Vet Pathol* 26(4):289-293, 1989.
 19. Degen MA, Feldman BF, Turrel JM, et al: Thrombocytosis associated with a myeloproliferative disorder in a dog. *JAVMA* 194(10):1457-1459, 1989.
 20. Canfield PJ, Church DB, Russ IG: Myeloproliferative disorder involving the megakaryocytic line. *J Small Anim Pract* 34(6):296-301, 1993.
 21. Jain NC, Blue JT, Grindem CB, et al: A report of the animal leukemia study group: Proposed criteria for classification of acute myeloid leukemia in dogs and cats. *Vet Clin Pathol* 20:63-82, 1991.
 22. Gordon MY, Barrett MJ: Bone marrow disorders, in *The Biological Basis of Clinical Problems*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1985.
 23. Kay HE: Blood and its disorders, in *Hardisty RM, Weatherall DJ (eds): Blood Disorders*. Oxford, Blackwell Scientific Publication, 1982, p 799.
 24. Young KM, MacEwen EG: Canine myeloproliferative disorders, in *Withrow SJ, MacEwen EG (eds): Small Animal Clinical Oncology*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1996, pp 495-505.
 25. Kutti J, Wadenvik H: Diagnostic and differential criteria of essential thrombocythemia and reactive thrombocytosis. *Leuk Lymphoma* 22(Suppl 1):41-45, 1996.
 26. Sawyer BM, Westwood NB, Pearson TC: Circulating megakaryocytic progenitor cells in patients with primary thrombocythaemia and reactive thrombocytosis: Results using a serum-deprived culture assay and a positive detection technique. *Eur J Haematol* 53(2):108-113, 1994.
 27. Frenkel EP: The clinical spectrum of thrombocytosis and thrombocythemia. *Am J Med Sci* 301(1):69-80, 1991.
 28. Haznedaroglu IC, Ertenli I, Ozcebe OI, et al: Megakaryocyte-related interleukins in reactive thrombocytosis versus autonomous thrombocythemia. *Acta Haematologica* 95:107-111, 1996.
 29. Hollen CW, Henthorn J, Koziol JA, Burstein SA: Serum interleukin-6 levels in patients with thrombocytosis. *Leuk Lymphoma* 8(3):235-241, 1992.
 30. Thiele J, Schneider G, Hoepfner B, et al: Histomorphometry of bone marrow biopsies in chronic myeloproliferative disorders with associated thrombocytosis—Features of significance for the diagnosis (essential) thrombocythaemia. *Virchows Arch [A]* 413:407-417, 1988.
 31. Feldman BF, Thomason KJ, Jain NC: Quantitative platelet disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 18(1):35-49, 1988.
 32. Zahavi J, Zahavi M, Firsteter E, et al: An abnormal pattern of multiple platelet function abnormalities and increased thromboxane generation in patients with primary thrombocytosis and thrombotic complications. *Eur J Haematol* 13:9-15, 1991.
 33. Hehlmann R, Jahn M, Bawmann B, et al: Essential thrombocythemia. Clinical characteristics and course of 61 cases. *Cancer* 61:2487-2496, 1988.
 34. Murphy S, Iland H, Rosenthal D, et al: Essential thrombocythemia: An interim report from the Polycythemia Vera Study Group. *Semin Hematol* 23:177-182, 1986.
 35. Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J: Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: A final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol* 34(1): 29-39, 1997.
 36. Richards EM, Bloxham DM, Nacheva E, et al: BCR rearrangement in apparent essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 85(3):625-626, 1993.
 37. Michiels JJ: Criteria for the clinicopathological diagnosis of primary thrombocythaemia. First Meeting of the European Haematology Association. European Working Group on the Myeloproliferative Syndromes, 1994.
 38. Messinezy M, Macdonald LM, Nunan TO, et al: Spleen sizing by ultrasound in polycythaemia and thrombocythaemia: Comparison with SPECT. *Br J Haematol* 98(1):103-107, 1997.
 39. Dudley JM, Messinezi M, Eridani S, et al: Primary thrombocythaemia: Diagnostic criteria and a simple scoring system for positive diagnosis. *Br J Haematol* 71:331-335, 1989.
 40. Revesz P, Carneskog I, Wadenvik H, et al: Measurement of spleen size using gamma camera scintigraphy in essential thrombocythaemia. *Eur J Haematol* 51(3):141-143, 1993.
 41. Carneskog J, Wadenvik H, Fjalling M, Kutti J: Assessment of spleen size using gamma camera scintigraphy in newly diagnosed patients with essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Eur J Haematol* 56(3):158-162, 1996.