

## EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA e CLONE EPN

### PRINCIPI GENERALI

L'Emoglobinuria Parossistica Notturna (EPN) è un disordine ematologico acquisito che si sviluppa come conseguenza dell'espansione non neoplastica di una o più cellule staminali ematopoietiche (CD34+) che hanno subito una mutazione a carico del gene PIG-A, che a sua volta codifica per la sintesi di un enzima necessario per produrre il Glicosil-Fosfatidil-Inositolo (GPI).

Questo fosfolipide funziona come sistema di ancoraggio per svariate proteine presenti sulla membrana cellulare. Le cellule staminali colpite, ed ovviamente le cellule discendenti, presentano pertanto difetti totali o parziali di tali proteine, definite "GPI-linked" poiché possono esprimersi sulla membrana solo grazie alla presenza dell' "ancora".

Il clone EPN è presente in tutti gli individui, tuttavia esso può espandersi soltanto quando acquisisce un vantaggio proliferativo nei confronti della restante emopoiesi, come quando questa viene attaccata da un processo autoimmune che la danneggia gravemente fino alla aplasia.

Si possono manifestare aplasie trilineari, dove l'evento colpisce il progenitore non-committed, oppure aplasie selettive, dove la citopenia è piastrinica, oppure leucocitaria, oppure eritrocitaria, in base al progenitore committed coinvolto. La patogenesi sembra essere immunologica, infatti l'uso di steroide tende a normalizzare o migliorare il quadro aplastico.

Sostenuta da anemia emolitica, predispone a trombosi venosa. L'emolisi è legata al complemento. In EPN mancano sulla membrana di RBC e PLT gli inibitori del complemento CD55 e CD59, molecole di protezione dalla emolisi e dalla aggregazione piastrinica. Si possono pertanto produrre crisi emolitiche ed emoglobinuria, così come eventi tromboembolici, soprattutto venosi, spesso in sedi inusuali.

Nuovi casi: 1 per milione/anno: in Italia 60 nuovi casi ogni anno. Molti rimangono misconosciuti. Ci si aspettano oggi circa 700 persone viventi in Italia affette da EPN.

EPN è somatica, pertanto non può essere trasmessa alla progenie. E' patologia acquisita, che può colpire chiunque, ovunque.

### Classificazione clinica e cellulare

Tipo	Grado di emolisi	M.O.	Clone EPN
EPN classica	Florido: emoglobinuria macroscopica	Iper/normocellulare con iperplasia eritroide. Lievi o assenti le alterazioni morfologiche	Rilevante. Frequentemente >50%
EPN associata ad altra patologia con insufficienza midollare (Anemia Aplastica)	Lieve/moderato: emoglobinuria macroscopica occasionale o assente	Insufficienza midollare	Variabile. Frequentemente <30%
EPN subclinica, associata ad altra patologia con insufficienza midollare (Anemia Aplastica)	Assente	Insufficienza midollare	Irrilevante. Frequentemente < 1%

## DIAGNOSI

Si ottiene esclusivamente mediante tecniche avanzate di Citometria a Flusso. Utile ricordare che il riscontro citometrico di un clone EPN è un pre-requisito per costruire una diagnosi di EPN, che tuttavia non può essere posta in assenza di segni clinici.

Molecole utilizzate in CF per identificare un clone EPN

Cellula	Molecola GPI-linked	Molecole accessorie
Globuli rossi	CD59	CD235a (Glicoforina)
Granulociti Neutrofili	CD24	CD15, CD45
Monociti	CD14	CD33, CD45
Granulociti Neutrofili e Monociti	GPI (FLAER)	-

## RAZIONALE DI RICERCA

La ricerca di clone EPN potrebbe essere interpretata come test di screening nelle seguenti condizioni cliniche:

- Anemia Aplastica
- Anemia emolitica Coombs-negativa
- Emoglobinuria macroscopica o rilevabile in laboratorio
- Citopenia idiopatica con insufficienza midollare
- Citopenia refrattaria con displasia uni/multilineare
- Trombosi in sede inusuale (es: S.di Budd-Chiari), intra-addominali (vena Porta, vene mesenteriche), trombosi venosa cerebrale.

## TERAPIA

ECULIZUMAB (anti C5 umanizzato). Non eradica il clone, lo rispetta e lo stabilizza. Rende asintomatico il paziente evitando l'emolisi e diminuendo il rischio trombotico di 7 volte. L'emolisi è astenizzante, quindi la sua rimozione cambia la qualità di vita.

## RICHIESTA ESAME E PRELIEVO

L'analisi è soggetta a prenotazione telefonica da parte del Reparto o medico richiedente. Il modulo di richiesta da utilizzare è CITOMETRIA A FLUSSO E MICROSCOPIA EMATOLOGICA (scaricabile dal sito aziendale del Laboratorio al percorso: *Modulistica e Download / Modulo di richiesta per Indagini di approfondimento in EMATOLOGIA*) riportando informazioni su eventuali trasfusioni, episodi emolitici recenti e/o specifiche terapie in corso. Deve essere introdotto sangue periferico (il sangue midollare non è idoneo) nella consueta provetta lunga a tappo viola (EDTA) utilizzata per analisi in Citometria a Flusso, ed inviata in laboratorio poco dopo l'esecuzione del prelievo.

Sondrio, 27 Settembre 2013

*Alberto Malacrida*

*Laboratorio Analisi di Sondrio.*