

Mielofibrosi Idiopatica

Introduzione

Questa malattia denominata in precedenza mielofibrosi idiopatica, dal 2007 viene definita come **Mielofibrosi Primaria** per distinguerla dalle forme di **Mielofibrosi Secondaria**, cioè da quelle forme che si sviluppano come evoluzione della policitemia vera o della trombocitemia essenziale. La mielofibrosi primaria appartiene alla categoria delle malattie mieloproliferative croniche Philadelphia-negative, come la policitemia vera e la trombocitemia essenziale. Con il termine malattia mieloproliferativa cronica vengono indicate alcune malattie che originano dalla **trasformazione neoplastica della cellula staminale emopoietica** (cioè la cellula del midollo da cui derivano tutte le cellule mature che circolano nel sangue: globuli rossi, globuli bianchi, piastrine). Queste malattie sono caratterizzate dalla proliferazione clonale di progenitori emopoietici nel midollo osseo ed in sedi extramidollari.

La mielofibrosi primaria è una malattia clonale della cellula staminale emopoietica caratterizzata da: proliferazione megacariocitaria e mieloide, fibrosi midollare di natura reattiva con conseguente eritropoiesi inefficace (difficoltà maturativa della linea eritroide con anemia), emopoiesi extramidollare (presenza di focolai di emopoiesi al di fuori del midollo osseo).

Clinicamente, la mielofibrosi primaria nella sua manifestazione conclamata si caratterizza per la presenza di splenomegalia, anemia, e sintomi sistemici quali febbre, dolori articolari, dimagrimento. Il sospetto diagnostico è spesso confermato all'esame microscopico dello striscio di sangue periferico dalla presenza di dacriociti (globuli rossi a forma di lacrima) e del cosiddetto screscio leucoeritroblastico (presenza in circolo di precursori mieloidi ed eritroidi). L'evoluzione della malattia non trattata è caratterizzata, nel tempo, dalla progressione della epato-splenomegalia e dell'anemia che può associarsi a piastrinopenia e leucopenia. In alcuni casi la malattia può evolvere in una leucemia acuta. Questo è però il quadro della malattia non curata adeguatamente. Come vedremo, vi sono terapie in grado di controllare la malattia. Altri trattamenti efficaci sono in studio e saranno disponibili nel prossimo futuro. Bisogna infine dire che in molti pazienti la malattia può decorrere per anni in modo non sintomatico o con minimo intervento terapeutico.

Frequenza e cause della mielofibrosi idiopatica

L'incidenza della mielofibrosi primaria è stimata in circa 1,4 casi per 100.000 abitanti per anno, con una età mediana attorno ai 65 anni ed eguale distribuzione tra i due sessi. In una serie di oltre 350 pazienti studiati presso la Clinica Ematologica del Policlinico San Matteo, Università di Pavia, l'età mediana è 59 anni ed il 24% dei pazienti ha meno di 50 anni.

Alcuni fattori ambientali, come l'esposizione a solventi (benzene) o a radiazioni ionizzanti, possono influire sulla comparsa della malattia. L'importanza di fattori genetici è dimostrata dal riscontro di rari casi familiari.

Come già visto, la mielofibrosi può anche essere l'evoluzione naturale di altre due malattie mieloproliferative croniche: la policitemia vera e la trombocitemia essenziale. In tal caso viene denominata **Mielofibrosi post-Policitemia Vera** e **Mielofibrosi post-Trombocitemia Essenziale**.

Patogenesi della malattia

La patogenesi della mielofibrosi idiopatica è legata a tre fattori:

- clonalità dell'emopoiesi
- fibrosi midollare reattiva
- emopoiesi extramidollare

Clonalità dell'emopoiesi

Una malattia ematologica si definisce clonale se la proliferazione delle cellule che la contraddistingue prende origine da un unico progenitore malato. La dimostrazione di marcatori di clonalità si basa sull'identificazione di anomalie citogenetiche acquisite o sulla dimostrazione, nella popolazione femminile eterozigote per l'enzima G6PD (glucosio-6-fosfato deidrogenasi) o per polimorfismi genici, dell'inattivazione casuale di un cromosoma X. Il patrimonio cromosomico del maschio differisce da quello della femmina per il fatto che il maschio possiede un cromosoma X ed un cromosoma Y, mentre la femmina possiede due cromosomi X, di cui uno è inattivato nelle prime fasi dell'embriogenesi. Tale inattivazione di un cromosoma X (di origine paterna o materna) nella femmina rimane costante ed è ereditato dalla progenie. Nei soggetti di sesso femminile con mielofibrosi, eterozigoti per il gene dell'enzima G6PD situato sul cromosoma X, lo studio degli isoenzimi della G6PD ha consentito la documentazione di clonalità (cioè presenza di un solo tipo di isoenzima G6PD) in tutti i precursori midollari.

Lo studio della clonalità si basa su metodiche molecolari fondate sul riconoscimento del cromosoma X attivo e inattivo, mediante la diversa espressione di metilazione del DNA, nelle pazienti eterozigoti per i polimorfismi genici del PGK (fosfoglicerato-chinasi), HUMARA (recettore degli androgeni umani) e IDS (iduronate-2-sulphatase). Queste ultime metodiche molecolari hanno il vantaggio di essere molto più informative rispetto allo studio degli isoenzimi della G6PD. Nei soggetti con mielofibrosi la presenza degli stessi marcatori di clonalità sulle cellule di tutte e tre le linee emopoietiche (eritroide, granulocitaria e megacariocitaria) dimostra l'origine clonale della malattia. I fibroblasti e le altre cellule di derivazione non emopoietica non sono clonali.

Fibrosi midollare reattiva

Nella mielofibrosi primaria il midollo presenta un'elevata proliferazione fibroblastica con aumentata produzione di fibre collagene e conseguente fibrosi midollare. Poiché i fibroblasti non sono clonali, si tratta di un processo reattivo secondario alla secrezione di varie citochine (PDGF, TGF β , VEGF, bFGF) da parte delle cellule del clone patologico, in particolare da parte dei megacariociti e dei monociti. Alcune di queste citochine (VEGF, bFGF) sono responsabili anche di aumentata neoangiogenesi midollare. Tale dato ha un importante risvolto clinico perché spiega l'efficacia terapeutica di alcuni farmaci ad azione antiangiogenetica come la talidomide o suoi derivati come la lenalidomide. Studi recenti hanno documentando un rilevante incremento dell'angiogenesi nella mielofibrosi primitiva e secondaria rispetto alla policitemia vera ed alla trombocitemia essenziale. Nelle fasi più avanzate della malattia la fibrosi midollare può associarsi ad osteosclerosi. I processi biologici responsabili del rimaneggiamento della matrice extracellulare non sono ancora completamente chiariti.

Emopoiesi extramidollare

Nella mielofibrosi si verifica il fenomeno della fuoriuscita di progenitori emopoietici dal midollo, il ricircolo di tali cellule nel sangue periferico e la formazione di focolai di emopoiesi extramidollare (metaplasia mieloide). Gli organi più spesso sede di questa emopoiesi extramidollare sono la milza ed il fegato in quanto sono già stati sede di emopoiesi durante la vita fetale. Il coinvolgimento epatosplenico è responsabile dell'epatosplenomegalia. In casi più rari è possibile l'interessamento di altri organi o tessuti, quali i tessuti paravertebrali, i linfonodi, il polmone, le sierose, l'apparato genitourinario (metaplasia mieloide non epatosplenica).

I progenitori emopoietici circolanti, dal punto di vista immunofenotipico sono caratterizzati dall'espressione degli antigeni di superficie CD34 e CD133. Un aumento di progenitori emopoietici circolanti CD34-positivi è tipico della mielofibrosi primaria

Nuove conoscenze sulla malattia

Progenitori emopoietici circolanti CD34-positivi

La valutazione del numero di cellule CD34-positive circolanti è un parametro utile nella diagnosi differenziale tra mielofibrosi ed altre malattie mieloproliferative croniche Philadelphia-negative. In uno studio su 248 pazienti con malattie mieloproliferative croniche condotto presso la Clinica Ematologica del Policlinico San Matteo, Università di Pavia, si è osservato che un valore di cellule CD34+ circolanti superiore a 15/ml consente di discriminare con buona affidabilità i soggetti affetti da mielofibrosi rispetto ai soggetti con policitemia vera o trombocitemia essenziale. Il conteggio delle cellule CD34 positive è inoltre utile nel follow-up dei pazienti con policitemia vera e con trombocitemia essenziale in quanto consente di riconoscere precocemente una loro evoluzione in mielofibrosi secondaria.

La mutazione del gene JAK2

I quesiti sull'origine delle tre malattie mieloproliferative croniche classiche, trombocitemia essenziale, policitemia vera e mielofibrosi primaria, rimasti irrisolti per lungo tempo, hanno trovato risposta nel 2005 quando è stata identificata la presenza di una mutazione somatica del gene Janus Kinase 2 (JAK2) nella trombocitemia essenziale, nella policitemia vera e nella mielofibrosi primaria. Da tale mutazione consegue un'aumentata attività della proteina tirosin-chinasica JAK2.

Ruolo biologico delle proteine Jak

Per molti fattori di crescita (eritropoietina, trombopoietina, G-CSF) la fosforilazione di residui tirosinici è cruciale nella trasduzione del segnale (passaggio di informazione dall'esterno della cellula all'interno del nucleo passando per il citoplasma). Eritropoietina e trombopoietina, dopo essersi legate al recettore di membrana, utilizzano un sistema di chinasi dette JAK e STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) per la traduzione del segnale all'interno del nucleo. Esistono 4 proteine JAK: Jak1, Jak2, Tyc2, espresse ubiquitariamente, e Jak3 espressa solo nelle cellule mieloidi e linfoidi. La proteina JAK2 è composta da sette domini: da JH1 a JH7. JH1 è la regione ad attività chinasi, cioè quella deputata a promuovere l'attivazione delle successive chinasi nel processo di traduzione del segnale. Diversamente, JH2 è un dominio pseudo-chinasi con attività autoinibitoria sul dominio JH1, cioè in grado di inibire l'attività di JH1 qualora fisiologicamente necessario.

La mutazione JAK2 (V617F)

Il gruppo di Basilea-Pavia ha identificato la mutazione di JAK2 studiando un'anomalia cromosomica ricorrente del cromosoma 9: la perdita di eterozigosi per le braccia corte (p) del cromosoma 9 ("loss of heterozygosity", LOH), detta 9pLOH. La 9pLOH rappresenta l'anomalia cromosomica più frequente nei pazienti affetti da policitemia vera (circa un terzo dei casi) ed è presente in alcuni soggetti affetti da trombocitemia essenziale. Utilizzando un sistema di mappaggio con microsatelliti, il gruppo ha identificato una regione genomica minima comune a tutti i pazienti con 9pLOH. Tale regione contiene il gene JAK2.

Il sequenziamento della regione codificante di JAK2 in pazienti con 9pLOH ha consentito di individuare una transversione G-T con sostituzione di una valina con fenilalanina in posizione 617 (V617F). I pazienti con 9pLOH sono risultati omozigoti per la mutazione JAK2 V617F, mentre i pazienti senza 9pLOH sono risultati eterozigoti o privi della mutazione. La mutazione V617F JAK2 coinvolge una porzione del dominio pseudochinasi JH2 di JAK2, e quindi determina un aumento dell'attività di JAK2 con eccessiva traduzione del segnale che a sua volta è responsabile della malattia mieloproliferativa.

Le conseguenze cliniche della mutazione V617F di JAK2

La mutazione JAK2 V617F è presente in circa la metà dei pazienti con mielofibrosi primaria, in circa il 60% dei pazienti con mielofibrosi post-trombocitemia essenziale, ed in tutti i pazienti con mielofibrosi post-policitemia vera.

Lo studio della mutazione oltre a spiegare la malattia è diventato un utile parametro diagnostico. Infatti la valutazione della mutazione è stata introdotta nella recente proposta di classificazione per le malattie mieloproliferative croniche della WHO (World Health Organization). Studi stanno valutando l'impatto prognostico della mutazione in ambito clinico.

La presentazione clinica

In circa il 30% dei pazienti la diagnosi di mielofibrosi è occasionale, cioè sospettata sulla base di alterazioni di un esame emocromocitometrico eseguito occasionalmente. Il restante 70% dei soggetti presenta sintomi sistemici (astenia, febbre, sudorazioni notturne, dolori articolari, calo di peso). Frequentemente, il paziente riferisce senso di peso in ipocondrio sinistro e sazietà precoce, correlabili alla splenomegalia ed alla conseguente compressione gastrica. Infatti, al momento della diagnosi la splenomegalia è presente nella maggior parte dei pazienti (95%) e l'epatomegalia in circa il 70%.

Durante il follow-up, in alcuni casi di malattia non controllata è possibile l'insorgenza di ipertensione portale con varici esofagee; ciò può verificarsi per aumento del flusso portale da splenomegalia o per trombosi delle vene epatiche. Un dolore acuto improvviso in ipocondrio sinistro, talora associato a dolore riferito alla spalla sinistra, nausea e febbre, deve far sospettare un infarto splenico (evento tuttavia non frequente).

Un evento raro e per lo più tardivo è lo sviluppo di emopoiesi extramidollare non epatosplenica. Cioè la proliferazione midollare si sposta al di fuori di midollo, milza e fegato e popola altri tessuti. Possono comparire sintomi e segni particolari a seconda dell'organo coinvolto: linfadenomegalie se interessamento linfonodale, versamento pleurico e ascite se interessamento delle sierose, dispnea se coinvolgimento polmonare, compressioni nervose se localizzazioni paraspinali.

I criteri standard di diagnosi della mielofibrosi primaria

I criteri diagnostici della mielofibrosi primaria sono stati rivisti dalla WHO (World Health Organization) nel 2001. Nel 2007 sono stati proposti i criteri della classificazione WHO 2008. Attualmente i criteri distintivi della mielofibrosi primaria sono: la presenza di anomalie morfologiche dei megacariociti, l'iperplasia mieloide e l'ipoplasia eritroide con presenza di fibrosi reticolinica a livello midollare. Bisogna inoltre escludere le altre malattie mieloproliferative croniche (trombocitemia essenziale, policitemia vera e leucemia mieloide cronica) e le mielodisplasie. Il criterio molecolare si basa sulla presenza della mutazione del gene JAK2 o di altre anomalie clonali. I criteri minori sono la presenza di screezio leucoeritroblastico a livello dello striscio di sangue periferico, l'anemia, l'incremento dell'LDH e la presenza di splenomegalia. Per una diagnosi definitiva di mielofibrosi primaria sono necessari 3 criteri maggiori e due criteri minori.

Criteri WHO (2007) per la diagnosi di Mielofibrosi primaria

Criteri maggiori

1. Presenza di proliferazione dei megacariociti con atipia, usualmente accompagnata da fibrosi reticolinica o collagena. In assenza di significativa fibrosi reticolinica, la proliferazione ed atipia dei megacariociti deve essere accompagnata da aumentata cellularità midollare con iperplasia granulocitaria e ridotta eritropoiesi (es. fase cellulare pre-fibrotica della malattia)
2. Esclusione di policitemia vera, trombocitemia essenziale, leucemia mieloide cronica, sindrome mielodisplastica ed altre malattie mieloproliferative croniche (secondo i criteri WHO)

3. Presenza della mutazione JAK2 (V617F), o di altre anomalie clonali (mutazioni MPL). Se assenti, escludere le fibrosi midollari reattive (infezioni, malattie autoimmuni, stati infiammatori cronici, hairy cell leucemia, neoplasie metastatiche, mielopatie tossiche)

Criteri minori

1. Leucoeritroblastosi periferica
2. Incremento di LDH
3. Anemia
4. Splenomegalia palpabile

La classificazione WHO del 2001 aveva identificato una fase precoce della mielofibrosi primaria, denominata fase prefibrotica, caratterizzata a livello midollare dalla presenza di una cellularità aumentata in assenza di fibrosi. Da un punto di vista clinico, il paziente in fase prefibrotica presenta in genere modesta leuco-piastrinosi, anemia di grado lieve o assente, non splenomegalia, valori normali o poco aumentati di LDH, e può avere un valore di progenitori CD34 positivi circolanti inferiore a 15/μl. Tale condizione clinica è ancora riconosciuta dalla classificazione WHO 2007, ma la sua diagnosi richiede oltre all'assenza di fibrosi reticolinica significativa la presenza di almeno due dei criteri minori.

I criteri standard di diagnosi della mielofibrosi post-policitemia vera

La Mielofibrosi può svilupparsi anche come evoluzione tardiva nel corso della policitemia vera, con un intervallo che supera in genere i 10 anni. La mielofibrosi post-policitemia vera si manifesta con la comparsa di sintomi sistemici e con una progressiva citopenia trilineare (riduzione di leucociti, emoglobina e piastrine) associata ad aumento della splenomegalia. I criteri per porre diagnosi di Mielofibrosi post-Policitemia vera sono stati recentemente definiti da un gruppo internazionale (International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment, IWG-MRT). Per la diagnosi sono necessari i due Criteri principali e almeno due dei Criteri addizionali sotto riportati.

Criteri IWG-MRT per la diagnosi di Mielofibrosi post-policitemia vera

Criteri principali

1. Precedente diagnosi di Policitemia vera (criteri WHO)
2. Fibrosi midollare di grado II-III (criteri europei, EUNMET)

Criteri addizionali

1. Anemia; oppure non necessità di salasso o chemioterapia
2. Leucoeritroblastosi all'esame dello striscio di sangue periferico
3. Splenomegalia (alla visita incremento della milza di 5 cm dall'arcata costale; oppure comparsa di splenomegalia)
4. Comparsa di almeno 1 sintomo sistemico (calo di peso, sudorazioni notturne, febbre)

Secondo uno studio recentemente pubblicato dall'Ematologia di Pavia sulla più ampia casistica finora riportata di pazienti con mielofibrosi post-Policitemia, è da considerare fattore prognostico negativo alla diagnosi di mielofibrosi post-Policitemia avere un valore di emoglobina inferiore a 10 g/dL. Mentre sono fattori negativi durante il follow-up un'emoglobina inferiore a 10 g/dL, piastrine inferiori a 100.000, o leucociti superiori a 30.000.

I criteri standard di diagnosi della mielofibrosi post-trombocitemia essenziale

La Mielofibrosi può svilupparsi come evoluzione tardiva anche nel corso della trombocitemia essenziale, con un intervallo che supera in genere i 15 anni. Si manifesta con la comparsa di sintomatologia sistemica (che è rara nella trombocitemia essenziale) e con una progressiva citopenia trilineare (riduzione di leucociti, emoglobina e piastrine) associata ad incremento della splenomegalia. I criteri per porre diagnosi di Mielofibrosi post-Trombocitemia essenziale sono stati recentemente definiti dal IWG-MRT.

Per la diagnosi sono necessari i due Criteri principali e almeno due dei Criteri addizionali sotto riportati.

Criteri IWG-MRT per la diagnosi di Mielofibrosi post-trombocitemia essenziale

Criteri principali

1. Precedente diagnosi di Trombocitemia Essenziale (criteri WHO)
2. Fibrosi midollare di grado II-III (criteri europei, EUNMET)

Criteri addizionali

1. Anemia; oppure riduzione dell'emoglobina di almeno 2 g/dL rispetto al valore riscontrato alla diagnosi di trombocitemia essenziale
2. Leucoeritroblastosi sullo striscio di sangue periferico
3. Splenomegalia (alla visita: incremento della milza di 5 cm dall'arcata costale, oppure comparsa di splenomegalia)
4. Incremento della latticodeidrogenasi (LDH) serica
5. Comparsa di almeno 1 sintomo sistemico (calo di peso, sudorazioni notturne, febbre)

Quali esami occorre eseguire in un paziente con sospetto di mielofibrosi idiopatica?

esame emocromocitometrico:

I valori emocromocitometrici al momento della diagnosi sono estremamente variabili.

Emoglobina:

in circa la metà dei pazienti è presente anemia a genesi multifattoriale (emopoiesi inefficace, fibrosi midollare, ipersplenismo).

Globuli bianchi:

in circa la metà dei casi è presente leucocitosi (10.000-14.000/ μ l); in alcuni casi è presente invece leucopenia.

Piastrine:

il valore delle piastrine può essere aumentato (nel 30% dei casi) o ridotto (nel 35% dei casi) rispetto al range di normalità.

I valori di leucociti e piastrine sono il risultato del bilancio tra mieloproliferazione con tendenza a leucocitosi ed a piastrinosi da un lato, e fibrosi midollare e sequestro splenico con tendenza a leucopenia e piastrinopenia dall'altro. Nelle forme con piastrinosi è necessario porre attenzione alla diagnosi differenziale con la trombocitemia essenziale.

Striscio di sangue periferico:

la valutazione morfologica del sangue periferico documenta tipicamente la presenza di precursori mieloidi ed eritroidi (screzio leucoeritroblastico) e di eritrociti a lacrima (dacriociti) nelle forme fibrotiche, mentre nelle prefibrotiche non vi sono atipie caratteristiche.

lattico deidrogenasi (LDH):

Nella maggior parte dei pazienti si riscontra un incremento dei valori di LDH, dovuto all'emopoiesi inefficace

acido urico:

Può essere elevato a causa dell'aumentato turnover delle nucleoproteine e si correla con l'intensa attività proliferativa midollare

funzionalità epatica, fosfatasi alcalina:

Per valutare lo stato del fegato

dosaggio dell'eritropoietina sierica:

il livello di eritropoietina sierica nei pazienti con mielofibrosi primaria è in genere adeguato al grado di anemia

valutazione test di autoimmunità:

anticorpi anti-nucleo, ENA, anticorpi anti-DNA, fattore reumatoide, test di Coombs. In alcuni casi di mielofibrosi primaria si verificano alterazioni dei meccanismi dell'immunità

umorale, quali la comparsa di anticorpi anti-eritrociti, di anticorpi antinucleo ecc. In genere, tali alterazioni non danno manifestazioni evidenti a livello clinico

valutazione dei precursori emopoietici nel sangue periferico:

mediante valutazione citofluorimetrica delle cellule CD34-positive. Nella mielofibrosi primaria le cellule CD34-positive sono in genere aumentate rispetto al sano ed alle altre malattie mieloproliferative croniche (cut-off 10/ μ l). Nelle mielofibrosi secondarie la conta delle cellule CD34 è sempre superiore a quella delle due malattie (policitemia vera e trombocitemia essenziale) in fase cronica. Il test si effettua su sangue periferico

valutazione della mutazione V617F del gene JAK2

Il test si effettua su sangue periferico

crescita in coltura delle colonie eritroidi:

Nelle malattie mieloproliferative croniche è possibile la crescita in vitro di colonie eritroidi "spontanee", cioè in assenza di eritropoietina. Tale test può essere effettuato sul sangue periferico con risultati attendibili

biologia molecolare per bcr/abl:

nei pazienti con mielofibrosi primaria non è presente il riarrangiamento bcr/abl tipico della leucemia mieloide cronica. Tale indagine, eseguibile anche su sangue periferico, è quindi di fondamentale importanza per la diagnosi differenziale tra mielofibrosi primaria e leucemia mieloide cronica

biopsia osteomidollare:

consente di definire la cellularità midollare, le atipie morfologiche dei megacariociti, il grado di fibrosi midollare e l'eventuale osteosclerosi. E' una procedura fondamentale per una corretta diagnosi differenziale con le altre malattie mieloproliferative croniche in particolare con la trombocitemia essenziale

cariotipo:

Per la ricerca di eventuali alterazioni cromosomiche. Il test si effettua su sangue midollare e richiede quindi il mieloaspirato. Bisogna tener conto che il midollo, a causa della fibrosi midollare, spesso non è aspirabile.

ecografia addominale:

Per la valutazione di milza e fegato.

radiografia del torace:

per escludere un'eventuale interstiziopatia da metaplasia mieloide polmonare. Nel sospetto di emopoiesi extramidollare polmonare è indicato procedere con indagini di secondo livello (TC torace ad alta risoluzione, scintigrafia con anticorpo monoclonale anti-CD66 marcato con 99m Tc).

Quali patologie bisogna escludere per la diagnosi di mielofibrosi primaria?

Leucemia mieloide cronica

Nella leucemia mieloide cronica alla diagnosi, in genere la leucocitosi è più elevata e non vi è fibrosi midollare di rilievo. Il cromosoma Philadelphia con il riarrangiamento bcr/abl, tipicamente presente nella leucemia mieloide cronica e non nella mielofibrosi primaria, consente la diagnosi differenziale tra le due malattie.

Trombocitemia essenziale

La forma prefibrotica della mielofibrosi, con elevato numero di piastrine ed assenza di fibrosi midollare, pone spesso problemi di diagnosi differenziale con la trombocitemia essenziale, caratterizzata anch'essa da piastrinosi. In tali casi lo studio morfologico con biopsia osteomidollare delle atipie megacariocitarie è di fondamentale importanza per differenziare le due forme.

Sindrome mielodisplastica

La mielofibrosi con pancitopenia pone problemi di diagnosi differenziale con le sindromi mielodisplastiche associate a fibrosi midollare. L'assenza di splenomegalia e di leucoeritroblastosi orienta in genere per una mielodisplasia.

Leucemia a cellule capellute (Hairy-cell leukemia)

La mielofibrosi con pancitopenia può porre problemi di diagnosi differenziale con la leucemia a cellule capellute, caratterizzata anch'essa da pancitopenia, splenomegalia, fibrosi midollare con midollo non aspirabile. La valutazione immunofenotipica consente di discriminare le due malattie.

Metastasi ossee di tumori solidi

Le localizzazioni midollari di tumori solidi si associano alla comparsa nel sangue periferico di leucoeritroblastosi con dacriociti ed allo sviluppo di fibrosi midollare. L'identificazione delle cellule neoplastiche metastatiche nella biopsia ossea consente la diagnosi di certezza.

Il decorso della malattia

Nell'ambito delle malattie mieloproliferative croniche Philadelphia-negative, la mielofibrosi primaria ha in generale un andamento più progressivo.

Vi sono molti pazienti in cui l'andamento è torpido e la malattia resta a lungo asintomatica. Tuttavia, la sopravvivenza è estremamente variabile in rapporto ad una serie di parametri clinici e laboratoristici che comprendono: l'età, anemia, piastrinopenia, leucocitosi o leucopenia, sintomi sistemici, anomalie del cariotipo, presenza di blasti nel sangue periferico, evoluzione leucemica.

Uno dei modelli prognostici più utilizzati è il cosiddetto Lille **scoring system** che stratifica i pazienti in tre categorie di rischio in base ai seguenti valori di emoglobina e di leucociti, considerandoli fattori di prognosi negativi

- emoglobina <10 g/dl
- leucociti <4.000/mmc
- leucociti >30.000/mmc

Numero di fattori	Categoria a rischio
0	Basso
1	Intermedio
2	Alto

Terapia della mielofibrosi primaria

La terapia della mielofibrosi primaria deve mirare a riportare i valori di emoglobina, piastrine e leucociti entro i limiti di normalità ed a ridurre la splenomegalia ed i sintomi sistemici. L'approccio terapeutico è variabile e va dalla sola osservazione nel paziente in fase iniziale asintomatico, alla terapia di supporto, oppure alla citoriduzione.

Osservazione clinica

I pazienti con valori emocromocitometrici nella norma, senza splenomegalia progressiva, e senza sintomi sistemici non necessitano di terapia ma solo di osservazione in un programma di follow-up clinico e molecolare con periodici controlli ematologici.

Terapia di supporto

L'anemia può essere corretta con il supporto trasfusionale, con la terapia corticosteroidica (prednisone), o con gli androgeni (danazolo). Il danazolo (Danatrol, compresse da 100-200 mg), utilizzato alla dose di 200-400 mg/die, richiede un monitoraggio frequente della funzionalità epatica. La risposta necessita comunemente di qualche mese.

Terapia citoriduttrice

Una chemioterapia citoriduttrice che agisca sulla mieloproliferazione a livello midollare è indicata qualora siano presenti:

- leucocitosi

- piastrinosi
- splenomegalia progressiva
- sintomi sistemici

Idrossiurea

Il farmaco di scelta è rappresentato dall'idrossiurea (Oncocarbide, capsule da 500 mg). E' un antimetabolita che viene somministrato alla dose iniziale di 500-1000 mg al giorno. La posologia viene poi modulata in base ai valori emocromocitometrici

Busulfano

In alcuni pazienti la citoriduzione può essere effettuata con il busulfano (Myleran, compresse da 2 mg), un alchilante impiegato in genere alla dose iniziale di 4 mg al giorno. Può causare prolungate citopenie per cui richiede frequenti controlli emocromocitometrici sotto la direzione di ematologi esperti

Trattamenti di impiego meno frequente

Talidomide

La dimostrazione di un'aumentata angiogenesi a livello midollare e splenico nella mielofibrosi ha suggerito la potenziale efficacia terapeutica di farmaci antiangiogenetici come la talidomide. La talidomide è in grado di migliorare l'anemia (nel 22-62% dei casi a seconda degli studi), la piastrinopenia (nel 22-75% dei casi) e meno frequentemente la splenomegalia (nel 19% dei casi). L'uso della talidomide in monoterapia a dosi comprese tra 100 e 400 mg/die è gravato da frequenti effetti collaterali. I principali effetti collaterali sono rappresentati da costipazione, sedazione, parestesie, edemi periferici. Più raramente sono state riportate trombosi o reazioni mieloproliferative inattese.

In alcuni centri Ematologici la Talidomide viene somministrata a basso dosaggio (50-100 mg/die). La Lenalidomide (derivato dalla talidomide) ha documentato in uno studio americano un buon profilo di efficacia e tollerabilità.

Splenectomia

La splenectomia trova indicazione solo in particolari condizioni:

1. splenomegalia sintomatica non responsiva al trattamento standard
2. anemia con importante fabbisogno trasfusionale o piastrinopenia severa
3. ipertensione portale

L'intervento comporta una mortalità del 10% ed un'elevata morbilità (30%). L'opportunità della splenectomia deve essere decisa solo da ematologi esperti. Le principali complicanze sono rappresentate dall'insorgenza di piastrinosi spiccata, dallo sviluppo di insufficienza epatica e dall'aumentato rischio di evoluzione in leucemia acuta. Pazienti con indicazione alla splenectomia ma non passibili di intervento chirurgico per le scadenti condizioni generali, sono stati a volte sottoposti a radioterapia splenica a basso dosaggio. Si tratta di una procedura che può causare grave citopenia e conseguentemente un elevato rischio infettivo. L'effetto, se presente, è per lo più transitorio.

Trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche

E' finora l'unica procedura potenzialmente in grado di guarire la malattia. Può essere però effettuata solo in casi selezionati. In particolare, in soggetti giovani ad alto rischio con donatore HLA identico. Tale scelta deve essere discussa in modo approfondito facendo un bilancio dei possibili vantaggi e dei potenziali rischi della procedura.

Radioterapia

Nei rari casi di metaplasia mieloide non epatosplenica è possibile utilizzare la radioterapia a basso dosaggio con buone risposte.

Nuove prospettive di terapia

Le nuove conoscenze sui meccanismi patogenetici delle malattie mieloproliferative croniche Ph-negative (policitemia vera, trombocitemia essenziale, mielofibrosi primaria) tra cui in primo piano la scoperta della *mutazione del gene JAK-2*, stanno aprendo la strada a

terapie con farmaci molecolari in grado di agire direttamente sul bersaglio genetico. Alcuni studi su nuovi farmaci **inibitori selettivi di JAK-2** hanno superato la fase preclinica. Sono ora in corso sperimentazioni cliniche su pazienti con malattia mieloproliferativa cronica in fase avanzata i cui primi risultati sembrano promettenti. Se i risultati di tali ricerche saranno confermati, nuovi farmaci più specifici ed attivi rispetto a quelli ora in uso potranno essere disponibili.

Le più comuni domande dei pazienti affetti da mielofibrosi

Che tipo di malattia è la mielofibrosi primaria?

1. è una malattia mieloproliferativa cronica
2. è caratterizzata anemia e splenomegalia
3. comporta un aumentato rischio di evoluzione in leucemia

Quali sono le cause della mielofibrosi primaria?

1. un danno genetico acquisito della cellula staminale emopoietica
2. uno stimolo proliferativo primitivo sui precursori midollari che si traduce inizialmente in una produzione eccessiva di piastrine e globuli bianchi, e uno stimolo proliferativo secondario sui fibroblasti che si traduce in un aumento della fibrosi midollare

La mielofibrosi primaria ha un rischio di trasmissione genetica?

1. esistono casi familiari

Come si può sospettare la mielofibrosi primaria?

1. da un'alterazione dell'emocromo
2. dal riscontro di epato-splenomegalia all'esame obiettivo o all'ecografia
3. dalla presenza di sintomi sistemici (astenia, febbre, sudorazioni notturne, dolori articolari, calo di peso)
4. dall'aumento dell'enzima sierico LDH

Quali sono gli accertamenti da eseguire per valutare meglio questa malattia?

1. conta delle cellule CD34-positive circolanti
2. studio della mutazione V617F del gene JAK2
3. biopsia osteomidollare
4. esame del midollo con analisi cromosomica
5. nelle femmine, studio della clonalità

Quando controllare la milza con l'ecografia?

1. per la valutazione della milza è sufficiente la visita ematologica; in alcuni casi è indicata l'ecografia
2. l'ecografia consente di valutare una eventuale ipertensione portale

Tutti i pazienti con mielofibrosi idiopatica devono ricevere un trattamento?

1. no

Quando è indicato l'impiego della terapia citoriduttiva?

1. nei pazienti con leucocitosi e/o piastrinosi e/o sintomi sistemici e/o splenomegalia progressiva

Come si esegue la terapia citoriduttiva con Idrossiurea?

1. lo scopo della chemioterapia citoriduttiva con Idrossiurea è quello di controllare la piastrinosi e l'incremento dei globuli bianchi e di ridurre o controllare la splenomegalia
2. è indicato controllare l'emocromo ogni mese per valutare il valore di piastrine (Plt), emoglobina (Hb, Hgb), ematocrito (Hct) e leucociti (WBC, GB)

3. se si riducono troppo leucociti o emoglobina è indicato ridurre il dosaggio dei farmaci

Quando iniziare la terapia trasfusionale?

1. quando l'emoglobina scende al di sotto di 8 o 9 g/dL, o in caso di sanguinamento

Quando è indicato l'impiego della terapia antiaggregante?

1. in caso di precedenti problemi vascolari

Quando è controindicato l'impiego della terapia antiaggregante?

1. in caso di precedenti problemi emorragici, o per valori estremamente alti di piastrine

Il trapianto di midollo osseo è da considerare un'opzione terapeutica?

1. sì, in casi selezionati