

 Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord	MODULO INFORMATIVO	ALL13_IOematT001_SIC	Pag 1 di 3
	<b>MIELOFIBROSI</b>	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

La mielofibrosi idiopatica è un disordine mieloproliferativo cronico in cui prevale la proliferazione della linea granulocitaria e di quella megacariocitaria. Nella fase conclamata della malattia si osservano fibrosi midollare ed emopoiesi extra midollare principalmente a carico di fegato e milza.

Nella nuove classificazioni si descrive un'altra entità, la mielofibrosi prefibrotica in cui sono riconoscibili le alterazioni dei granulociti e dei megacariociti in assenza di fibrosi. La mielofibrosi pre fibrotica assomiglia molto come quadro clinico alla trombocitemia essenziale ma se ne distingue poi in termini prognostici e di rischio di evoluzione.

La mielofibrosi può rappresentare poi l'evoluzione di altre neoplasie mieloproliferative croniche quali la trombocitemia essenziale e la policitemia vera.

Come nelle altre patologie mieloproliferative croniche, anche nella mielofibrosi sono presenti alterazioni genetiche che nella maggior parte dei casi possono innescare la malattia e precisamente mutazioni a carico dei geni JAK-2, CALR e MPN in percentuali rispettivamente del 60-65%, 20-25% e 5% (MPN). Nell' 8-10% dei pazienti non è riconoscibile nessuna di queste mutazioni (trippla negativita').

La mielofibrosi è la meno frequente delle sindromi mieloproliferative croniche ma è quella con la maggiore complessità biologica con sopravvivenza variabile da pochi anni a 15 anni.

Nonostante buona parte dei pazienti sia asintomatica al momento della diagnosi, l'andamento della malattia è cronico e progressivo.

Uno dei rischi più concreti è il passaggio da mielofibrosi a leucemia acuta, con conseguenze drammatiche sulla qualità e sulle aspettative di vita del paziente.

I sintomi più comuni sono quelli sistemici (astenia, dimagrimento, febbre, sudorazioni notturne).

La splenomegalia è caratteristica della malattia, spesso anche marcata, e ad essa si associa frequentemente epatomegalia.

Nelle fasi più avanzate subentrano infezioni, emorragie, ipertensione portale, trombosi splancnica, metaplasia mieloide, splenomegalia ed epatomegalia secondarie ad eritropoiesi extramidollare, che può colpire anche altri organi.

 Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord	MODULO INFORMATIVO	ALL13_IOematT001_SIC	Pag 2 di 3
	<b>MIELOFIBROSI</b>	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

Secondo la classificazione WHO per la diagnosi devono essere rispettati vari criteri, tra cui oltre all'iperplasia granulocitaria e megacariocitaria con fibrosi midollare, l'esclusione delle altre sindromi mieloproliferative croniche, la presenza della mutazione JAK2 o delle altre mutazioni (e in loro assenza esclusione di fibrosi midollare reattiva), anemia, leucocitosi, incremento di LDH sierica, splenomegalia palpabile

Sono stati elaborati vari score prognostici che attraverso una serie di variabili permettono di individuare i pazienti a prognosi più sfavorevole sia alla diagnosi (IPSS: età superiore a 65 anni, emoglobina inferiore a 10 g/dl, globuli bianchi maggiori di 25.000/mmc, blasti circolanti nel sangue periferico uguali o superiori a 1%, sintomi sistemici) che in corso di follow-up (DIPSS con le stesse variabili ma con punteggio doppio per l'anemia).

Una revisione del DIPSS, il DIPSS plus aggiunge ai fattori prognostici a significato sfavorevole anche il cariotipo sfavorevole, il fabbisogno di trasfusioni di globuli rossi, il numero delle piastrine inferiori a 100.000/mmc.

Con la sola eccezione del trapianto di cellule staminali allogeniche, non si dispone al momento di terapie capaci di guarire la malattia.

Il trapianto allogenico è una procedura caratterizzata da un elevato rischio di complicanze e di mortalità peritrapiantologica e pertanto viene riservata esclusivamente ai pazienti giovani con malattia aggressiva (rischio intermedio-2 o alto).

Il paziente asintomatico senza marcata splenomegalia può essere tenuto in semplice osservazione (*watch and wait*); nel paziente con citopenie periferiche o mieloproliferazione (splenomegalia, leucocitosi, piastrinosi) è invece necessario iniziare un trattamento.

L'anemia grave viene trattata con trasfusione di globuli rossi concentrati.

I farmaci utilizzati per il trattamento delle citopenie periferiche sono gli steroidi, gli androgeni anabolizzanti (in particolare il danazolo), l'eritropoietina e i farmaci immunomodulanti (talidomide o derivati).

Nei pazienti con splenomegalia, leucocitosi, piastrinosi la terapia di prima linea è rappresentata dall'Idrossiurea.

 Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord	MODULO INFORMATIVO	ALL13_IOematT001_SIC	Pag 3 di 3
	<b>MIELOFIBROSI</b>	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

Alla splenectomia si può arrivare in caso di splenomegalia massiva sintomatica refrattaria alla terapia citoriduttiva, anemia trasfusione-dipendente, piastrinopenia severa o ipertensione portale sintomatica. Tale procedura è gravata da un rischio di mortalità perioperatoria del 5-10% e da complicanze vascolari (per lo più trombosi venose addominali) e infettive pari al 25% circa.

Per ridurre la splenomegalia e l'ematopoiesi extramidollare è anche possibile intraprendere una radioterapia a basse dosi, con un beneficio transitorio medio di circa 3-6 mesi.

I farmaci *JAK2* inibitori vengono impiegati nei pazienti a rischio IPSS intermedio 2 – alto con splenomegalia.

Tra questi Ruxolitinib è efficace nel ridurre la splenomegalia e nell'alleviare vari sintomi associati alla mielofibrosi (astenia, prurito, sensazione di ingombro addominale, sazietà precoce, sudorazioni notturne).

Il meccanismo d'azione del farmaco produce una globale riduzione dell'emopoiesi che si traduce in anemia e piastrinopenia, anche di grado severo e talora con necessità di supporto trasfusionale. Questi effetti collaterali sono generalmente transitori, raggiungono il culmine fra l'ottava e la dodicesima settimana di trattamento, per poi gradualmente migliorare fino a un recupero quasi completo. Ulteriori eventi avversi riguardano la possibile comparsa di infezioni opportunistiche e reazioni da *rebound* citochinico alla sospensione del farmaco, con rapida ripresa dei sintomi e della splenomegalia, talvolta con peggioramento delle citopenie e, in alcuni casi, con quadri di vera e propria instabilità emodinamica.