



DECIMA GIORNATA FIORENTINA DEDICATA AI PAZIENTI
CON MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE

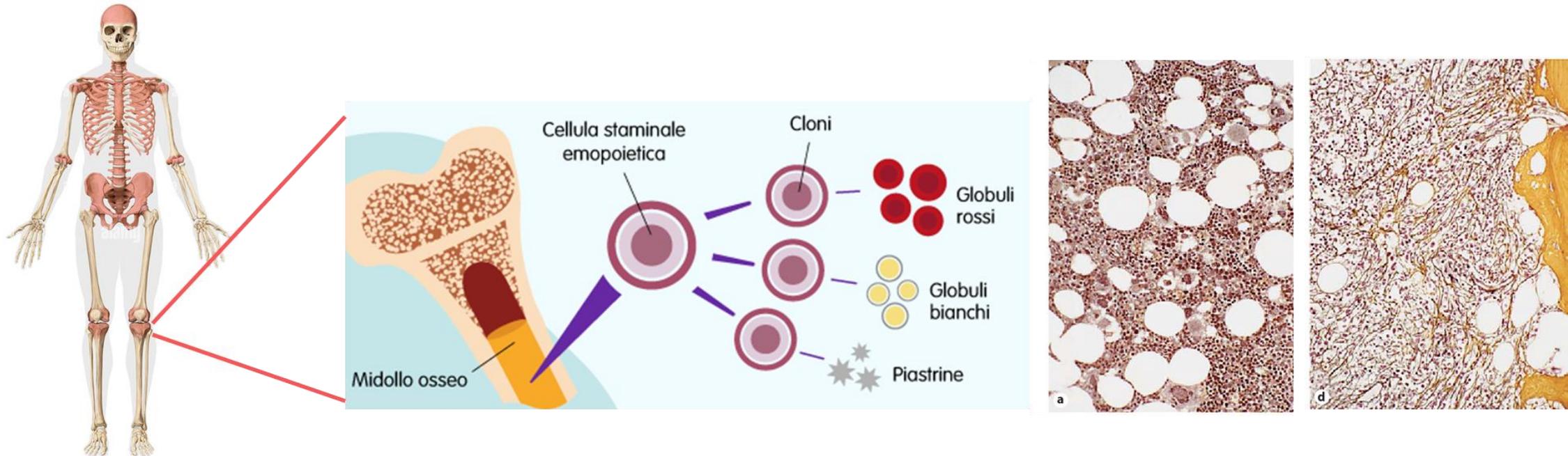
Aula **GIALLA**

Introduzione alla Mielofibrosi

P. Guglielmelli

Partiamo dal Nome

- La mielofibrosi è una malattia del **sangue**.
- Fa parte delle neoplasie mieloproliferative croniche.
- Il termine “**mieloproliferative**” indica che si tratta di un’alterazione delle cellule del midollo osso (“**mielo**”) che induce una proliferazione eccessiva di cellule mieloidi (globuli rossi, granulociti, piastrine).
- Al microscopio il **midollo osseo** presenta una **fibrosi** (un insieme di fibre isolate o intrecciate tra di loro) che modifica la struttura del midollo osseo non consentendogli più di funzionare correttamente.



Ma la Fibrosi è la Malattia?

NO, perché:

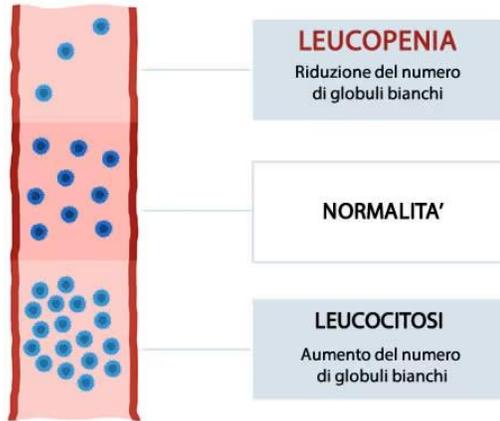
1. La corretta definizione è «La mielofibrosi primaria è una malattia clonale (neoplastica) delle cellule staminali ematopoietiche (la mamma di tutte le cellule mieloidi del sangue)»
2. Esiste una forma di mielofibrosi in cui può non essere presente la fibrosi (mielofibrosi pre-fibrotica)
3. In alcuni casi anche la policitemia vera o la trombocitemia essenziale possono avere fibrosi (massimo di grado 1)
4. la deposizione di tessuto fibroso a livello midollare è dovuta alla proliferazione «reattiva» dei fibroblasti midollari (cellule del microambiente) come conseguenza della produzione da parte delle cellule del sangue malate di sostanze come fattori che aumentano la crescita o citochine pro-infiammatorie.

Come si manifesta la Mielofibrosi?

Esami di Laboratorio

La mielofibrosi si caratterizza per una elevata eterogeneità degli esami di laboratorio

Globuli Bianchi



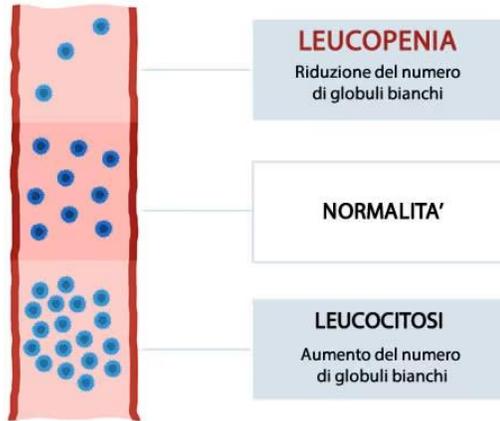
- Possono essere presenti cellule non ancora mature (promielociti, mielociti, metamielociti)
- Possono essere presenti dei Blasti (cellule immature del midollo)

Come si manifesta la Mielofibrosi?

Esami di Laboratorio

La mielofibrosi si caratterizza per una elevata eterogeneità degli esami di laboratorio

Globuli Bianchi



- Possono essere presenti cellule non ancora mature (promielociti, mielociti, metamielociti)
- Possono essere presenti dei Blasti (cellule immature del midollo)

Emoglobina (Hb)

Anemia (Hb <10g/dl)

- 40% alla diagnosi
- 60% dopo 1 anno dalla diagnosi

Anemia che richiede trasfusioni (Hb <8g/dl)

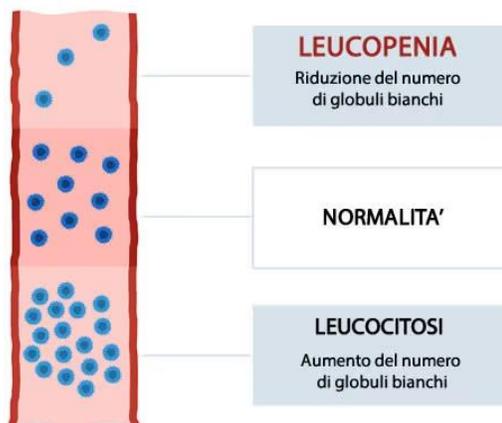
- 25% alla diagnosi
- 45% dopo 1 anno dalla diagnosi

Come si manifesta la Mielofibrosi?

Esami di Laboratorio

La mielofibrosi si caratterizza per una elevata eterogeneità degli esami di laboratorio

Globuli Bianchi

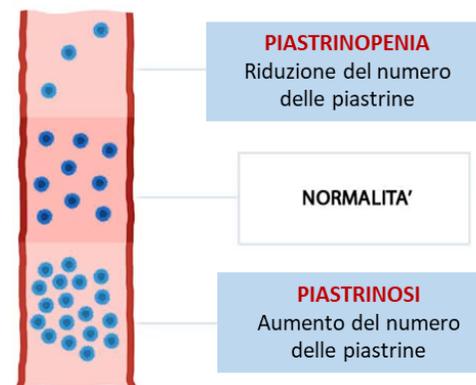


- Possono essere presenti cellule non ancora mature (promielociti, mielociti, metamielociti)
- Possono essere presenti dei Blasti (cellule immature del midollo)

Emoglobina

- Anemia** (Hb <10g/dl)
- 40% alla diagnosi
 - 60% dopo 1 anno dalla diagnosi
- Anemia che richiede trasfusioni** (Hb <8g/dl)
- 25% alla diagnosi
 - 45% dopo 1 anno dalla diagnosi

Piastrine



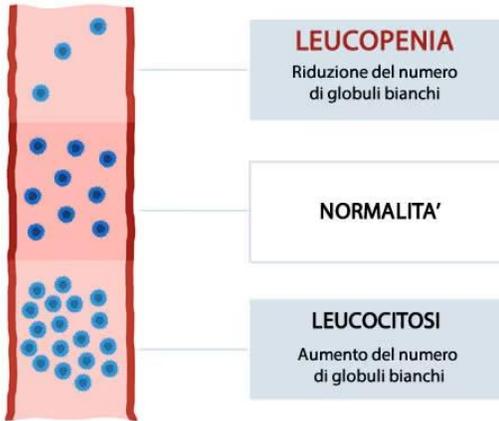
- Piastrinopenia**
- 20% alla diagnosi
 - 30% dopo 1 anno dalla diagnosi

Come si manifesta la Mielofibrosi?

Esami di Laboratorio

La mielofibrosi si caratterizza per una elevata eterogeneità degli esami di laboratorio

Globuli Bianchi

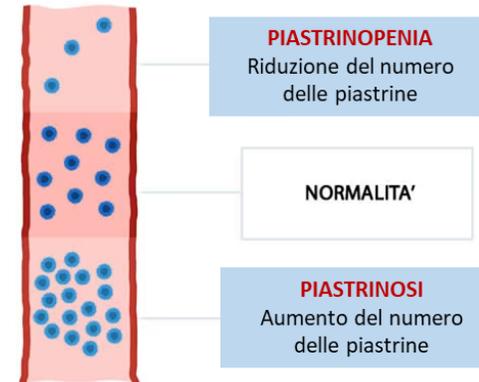


- Possono essere presenti cellule non ancora mature (promielociti, mielociti, metamielociti)
- Possono essere presenti dei Blasti (cellule immature del midollo)

Emoglobina

- Anemia** (Hb <10g/dl)
- 40% alla diagnosi
 - 60% dopo 1 anno dalla diagnosi
- Anemia che richiede trasfusioni** (Hb <8g/dl)
- 25% alla diagnosi
 - 45% dopo 1 anno dalla diagnosi

Piastrine



- Piastrinopenia**
- 20% alla diagnosi
 - 30% dopo 1 anno dalla diagnosi

Altri esami tipicamente alterati

- Aumento di LDH (latticodeidrogenasi)
- Aumento acido urico

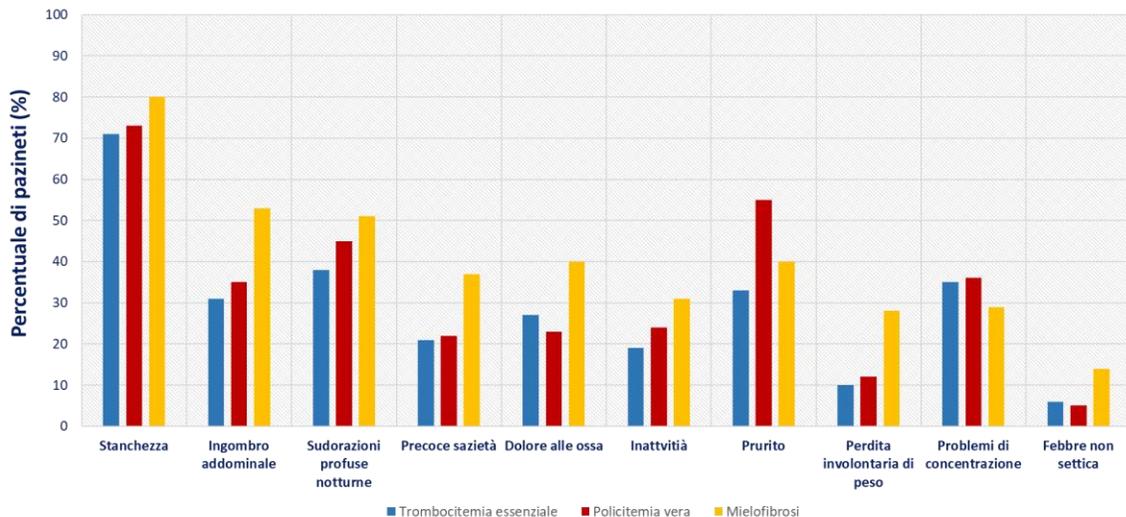
Meno frequenti:

- Enzimi epatici alterati
- Presenza di proteine nelle urine

Come si manifesta la Mielofibrosi?

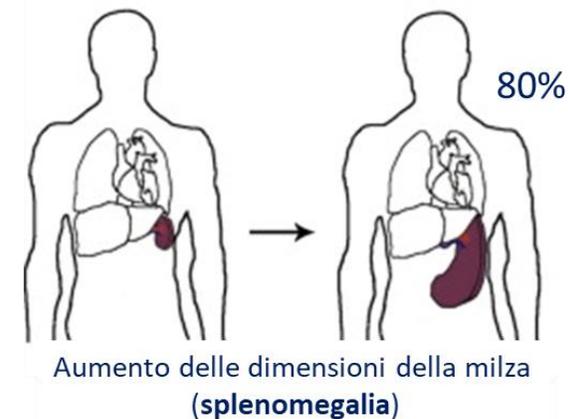
Sintomi e Segni

La malattia può essere scoperta per caso o per la comparsa di disturbi, come ad esempio:



Sintomi generali più comuni

- Sensazione di debolezza, anche senza sforzi eccessivi (fatigue/astenia)
- Profonda stanchezza, difficoltà talora a respirare, alterazioni della funzione cardiaca dovute a anemia (valori bassi di emoglobina, con riduzione del numero di globuli rossi)
- Febbre o febbre (non causata da un'infezione)
- Dimagrimento (perdita di almeno il 10% del proprio peso negli ultimi 6 mesi)
- Sudorazione notturna molto abbondante
- Prurito (diffuso in tutto il corpo, e che peggiora con il contatto con l'acqua)
- Dolori alle ossa e/o alle articolazioni



Cosa Fare per Giungere alla Diagnosi

Prelievo di sangue periferico	Esami strumentali	Aspirato / Biopsia Osteomidollare
<ul style="list-style-type: none">• Emocromo di conferma + FL• Esami ematici (anche per identificare i fattori di rischio)• Ricerca mutazioni JAK2, MPL, CALR,• Esame mutazioni aggiuntive in NGS (in genere effettuato in un secondo momento)*• Esame del cariotipo (se non disponibile l'aspirato midollare)	<ul style="list-style-type: none">• Ecografia addome completo• Rx Torace• Spirometria• Polisonnografia	<ul style="list-style-type: none">• Valutazione anatomopatologica• Studio del cariotipo

Quali sono i Professionisti Coinvolti

- Ematologo
- Personale infermieristico
- Ecografista
- Radiologo
- Pneumologo
- Ginecologo
- Biologo / biotecnologo
- Bioinformatico
- Genetista
- Tecnico di Laboratorio
- Anatomo-Patologo
- Citofluorimetrista
- Cardiologo/ Centro M. Aterotrombotiche
- Dermatologo
- Immunologo/Infettivologo
-
- Ematologo-trapiantologo
- Psico-oncologo

Quante Forme di Mielofibrosi Esistono

Esistono due forme di mielofibrosi:

Primaria (o idiopatica, dal greco “malattia che origina da se stessa”). Così chiamata perché non è dovuta ad altre malattie o cause esterne.

Si riconoscono due sottoforme:

- **MF primaria prefibrotica** (MF0-MF1)
- **MF primaria franca** (MF2-MF3)

Secondaria, evoluzione di un'altra malattia mieloproliferativa cronica, come la policitemia vera o la trombocitemia essenziale : **PPV-MF** o **PET-MF** (MF2–MF3).

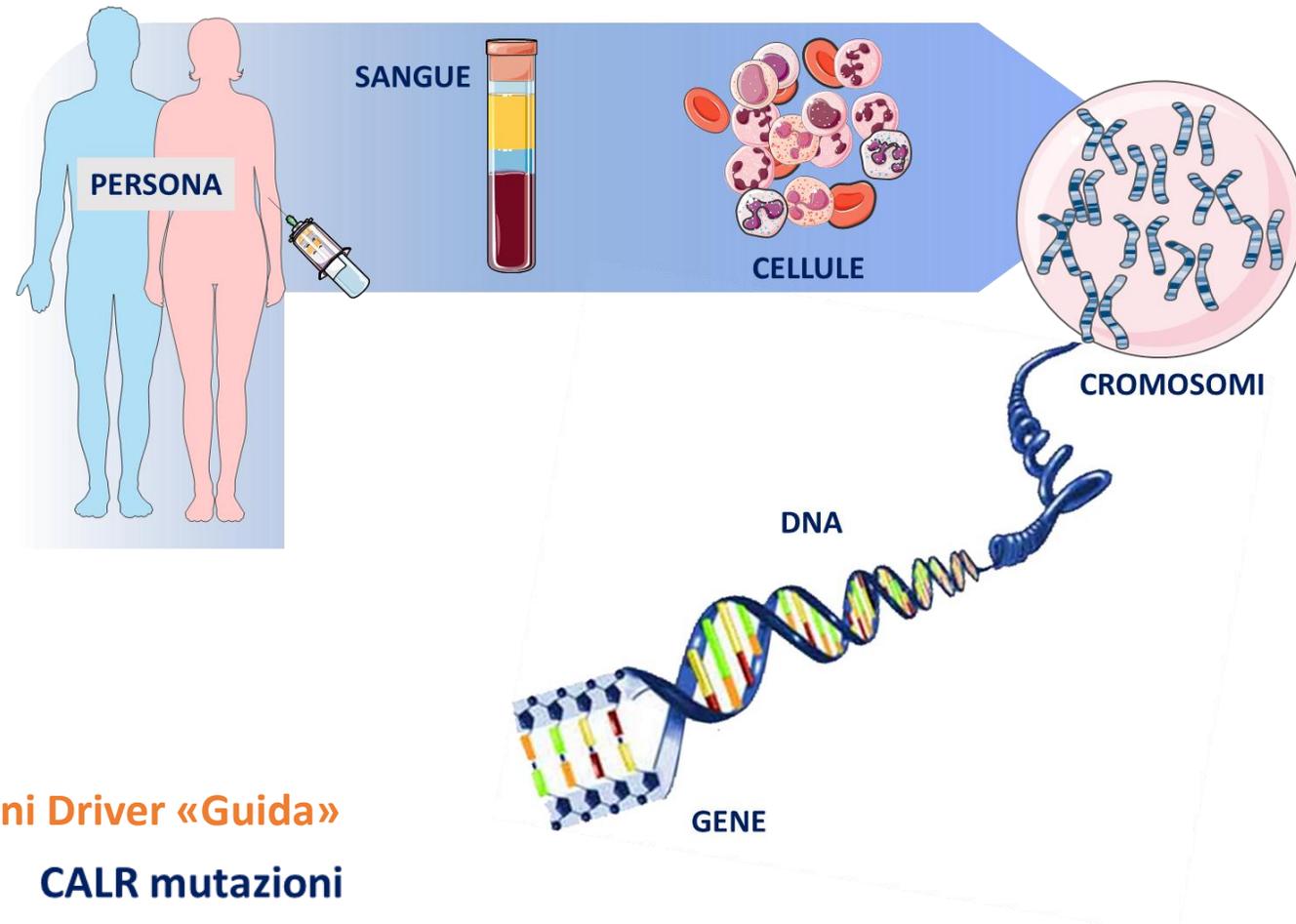
Come Fare Diagnosi

- Biopsia del midollo →
- Analisi Genetiche →
- Analisi del sangue
- Valutazione della milza (palpazione /ecografia/RM) →

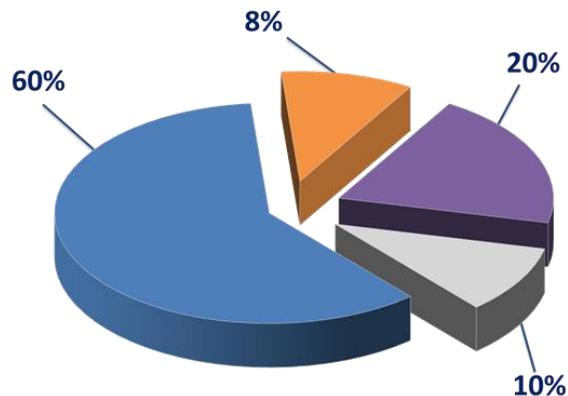
Mielofibrosi Pre-fibrotica	Mielofibrosi Fibrotica (Franca)
<p><u>Criteria Maggiori</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Biopsia osteomidollare: > cellularità, > megacariociti atipici, < serie eritroide, grado di fibrosi <=1 2. Assenza di criteri di altre neoplasie mieloidi (PV, MF, MDS, LMC) 3. Presenza di mutazioni nel gene JAK2, CALR (Tipo 1/ Tipo 2) o MPL W515* o in loro assenza ricerca di un marcatore clonale o assenza di cause secondarie di fibrosi midollare <p><u>Criteria Minori</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anemia 2. Leucociti >11x10⁹/L 3. Milza palpabile 4. > LDH (latticodeidrogenasi) 	<p><u>Criteria Maggiori</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Biopsia osteomidollare con > megacariociti maturi e nuclei iperlobulati 2. Assenza di criteri di altre neoplasie mieloidi (PV, MF, MDS, LMC) 3. Presenza di mutazioni nel gene JAK2, CALR (Tipo 1/ Tipo 2) o MPL W515* <p><u>Criteria Minori</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anemia 2. Leucociti >11x10⁹/L 3. Milza palpabile 4. > LDH (latticodeidrogenasi) 5. Leucoeritroblastosi (forme immature nel sangue periferico)
3 maggiori or + ≥1 minori	3 maggiori or + ≥1 minori

- raccomandato uso di metodiche sensibili per la ricerca delle mutazioni driver e caratterizzazione delle mutazioni

Come Fare Diagnosi: ricerca mutazioni nei geni



**Mielofibrosi
Primaria e secondaria**

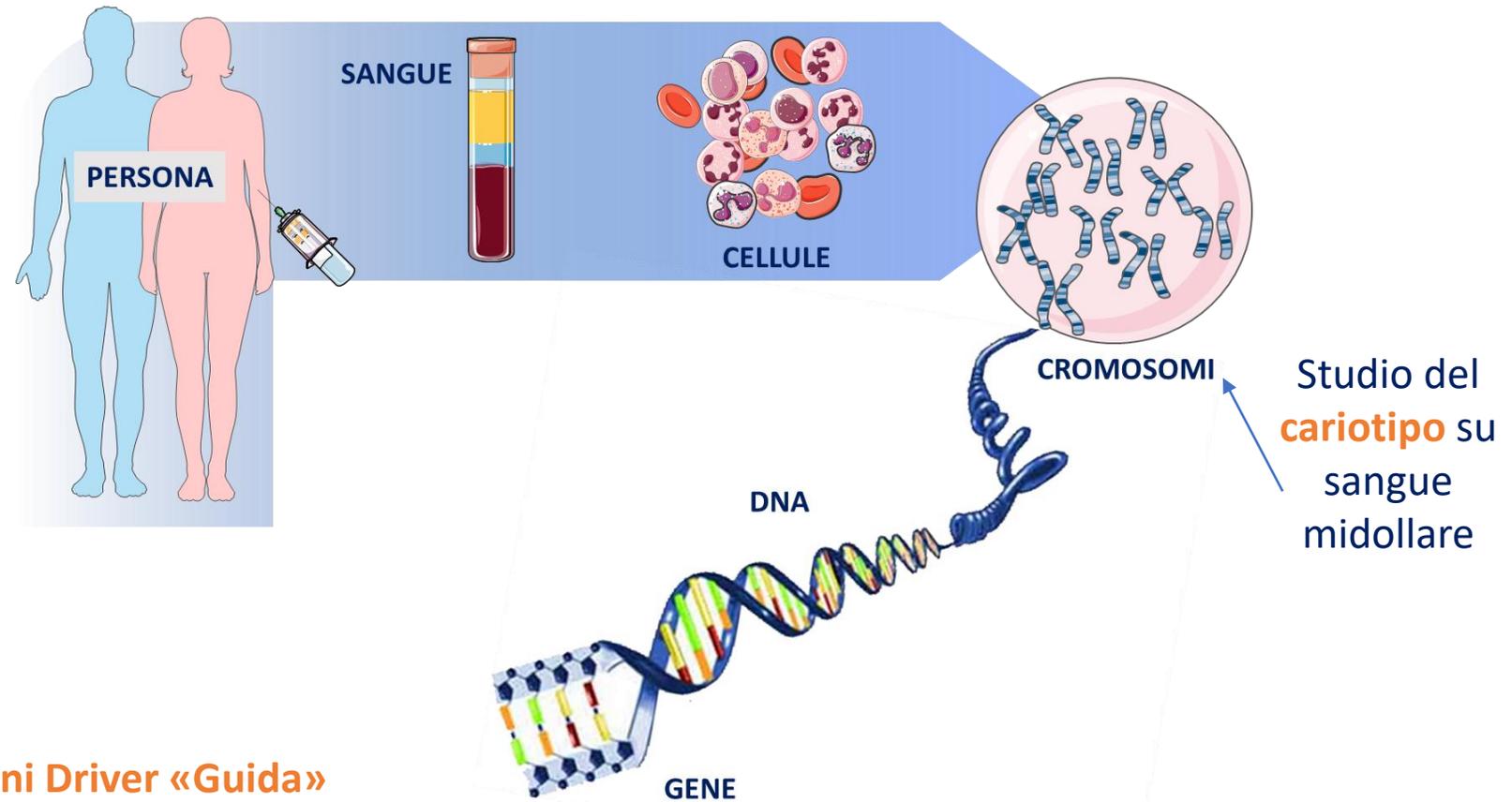


Geni Driver «Guida»

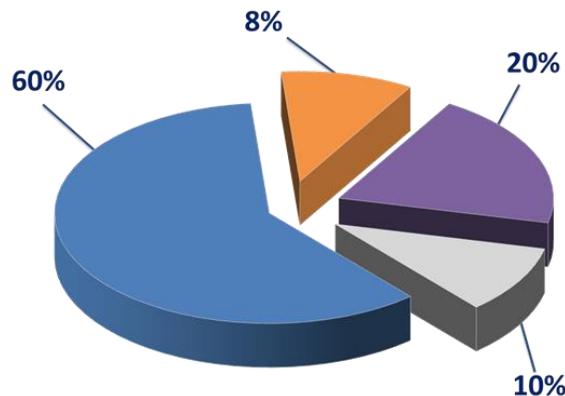
- CALR mutazioni
- JAK2 V617F
- MPL W515
- NESSUNA

Nei pazienti con nessun gene (driver) «Guida» mutato → ricercare altri marcatori genetici di malattia

Come Fare Diagnosi: ricerca mutazioni nei geni



**Mielofibrosi
Primaria e secondaria**

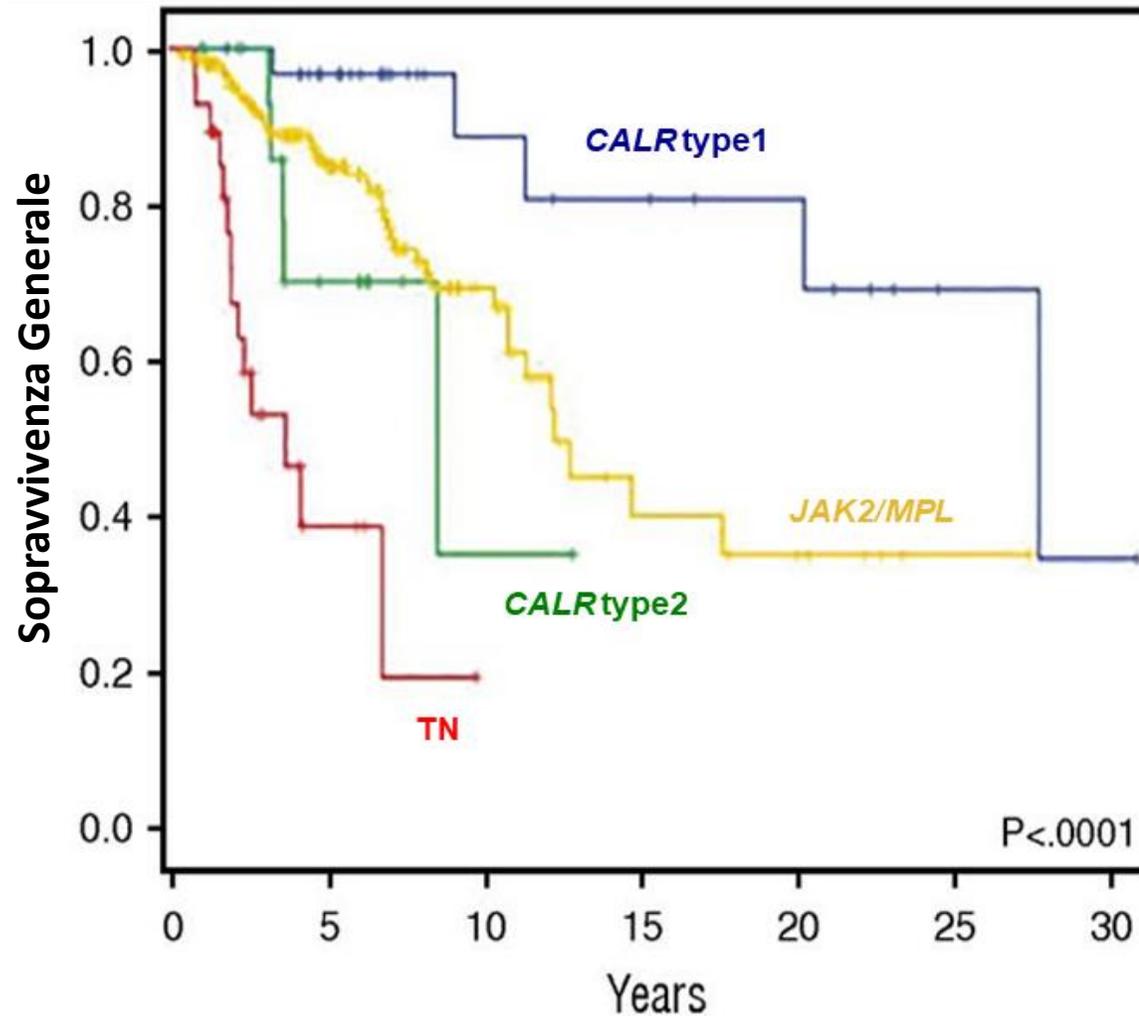


Geni Driver «Guida»

- CALR mutazioni
- JAK2 V617F
- MPL W515
- NESSUNA

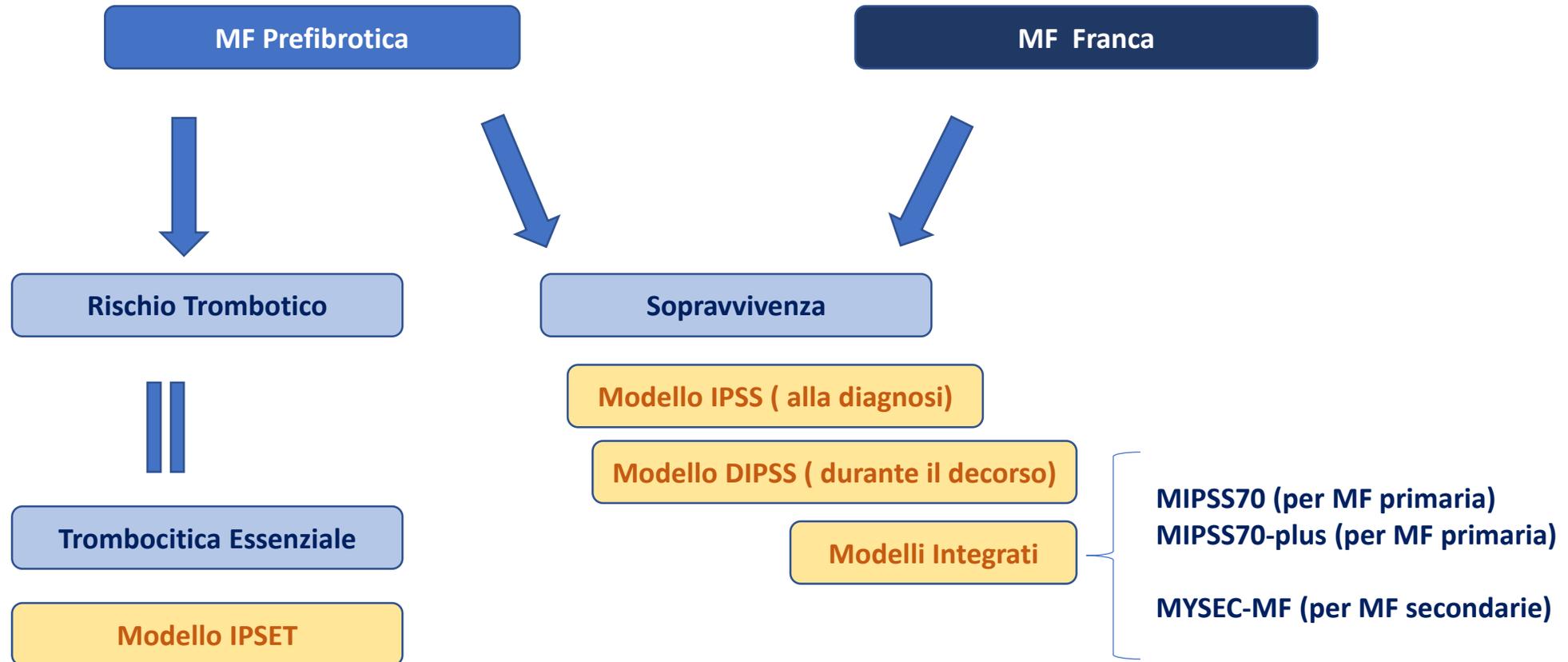
Nei pazienti con nessun gene (driver) «Guida» mutato → ricercare altri marcatori genetici di malattia

L'Utilizzo di Metodiche Altamente *Sensibili e Specifiche* Consente una Accurata Prognosi



Come si tratta la Mielofibrosi?

Prognosi-Stratificazione Prognostica



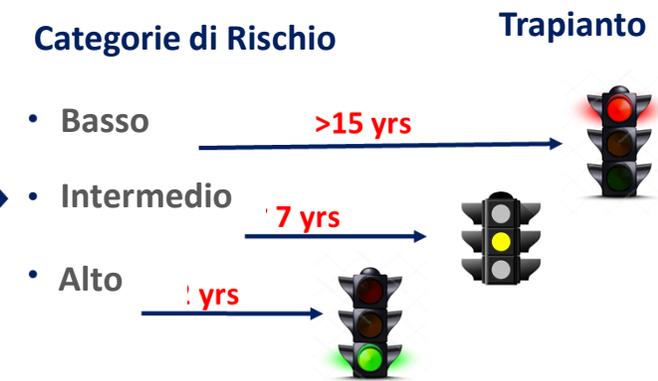
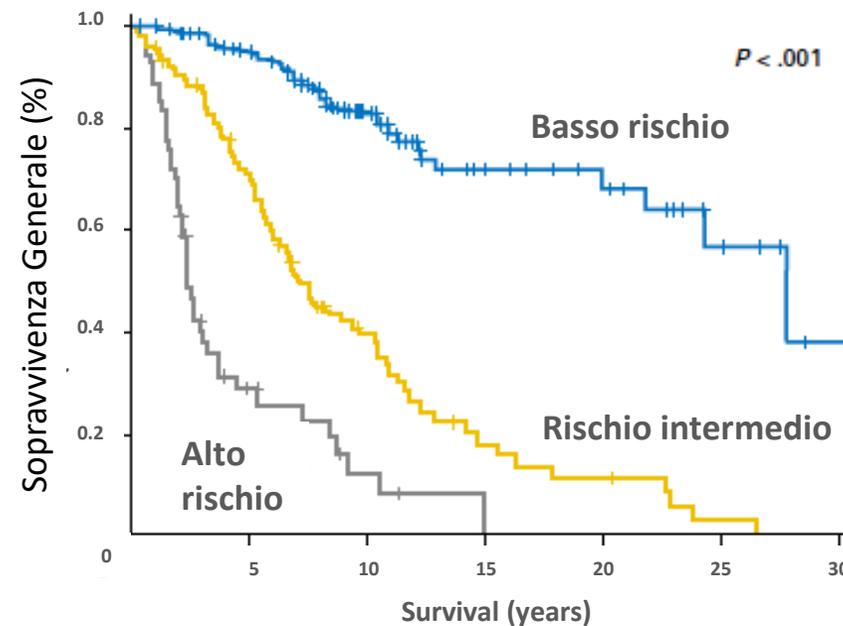
Come si tratta la Mielofibrosi?

Prognosi – Modelli Prognostici

MIPSS70: Modello prognostico integrato per i pazienti con MF primaria candidabili al trapianto di midollo

parametri	punteggio
Emoglobina <10g/dL	1
GB >25x10 ⁹ /L	2
PLT <100x10 ⁹ /L	2
PB blasti ≥2%	1
Sintomi costituzionali	1
Grade di fibrosi ≥2 alla BOM	1
Assenza delle mutazioni di CALR tipo 1	1
Alto rischio molecolare (HMR) *	1
≥2 mutazioni HMR	2

Categoria di rischio	Score	OS (anni)	HR
Basso	0-1	27.7	1
Intermedio	2-4	7.1	5.5 (3.8-8.0)
Alto	≥5	2.3	16.0 (10.2-25.1)



<http://www.mipss70score.it/>

- * Mutazioni ad alto rischio = almeno un gene mutato tra *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *IDH1/2*, *U2AF1*, o cariotipo sfavorevole
- Nelle mielofibrosi secondarie a PV o ET si usa il modello MYSEC-PM (<http://www.mysec-pm.eu/>)

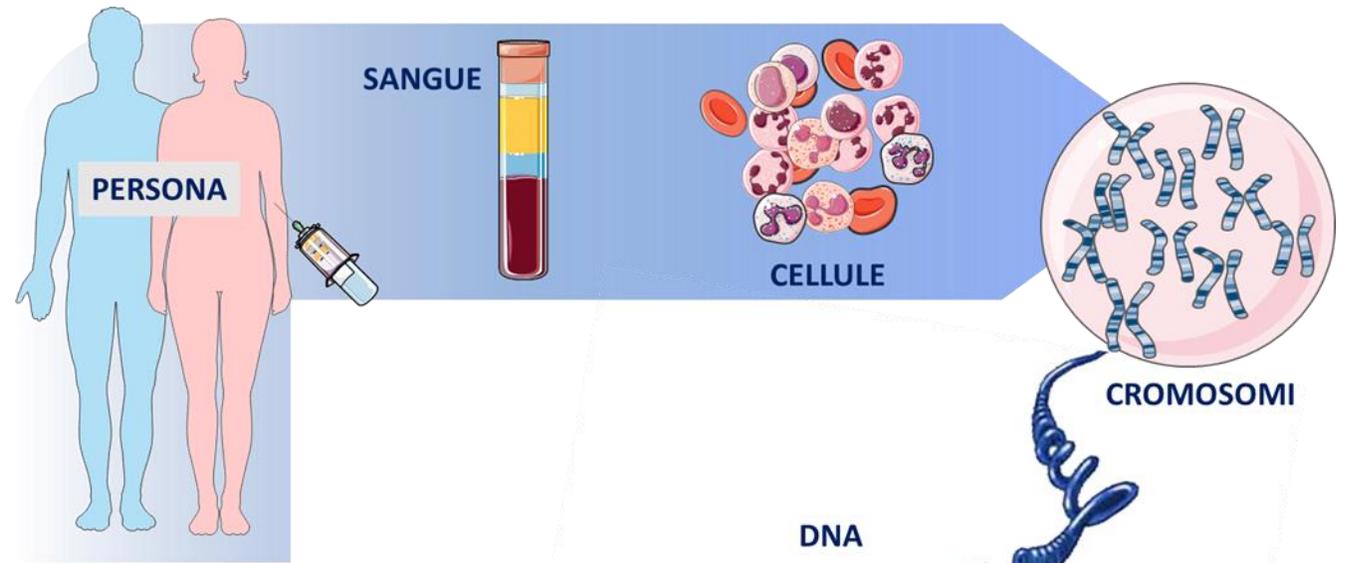
Come si tratta la Mielofibrosi?

Prognosi- Dati Molecolari

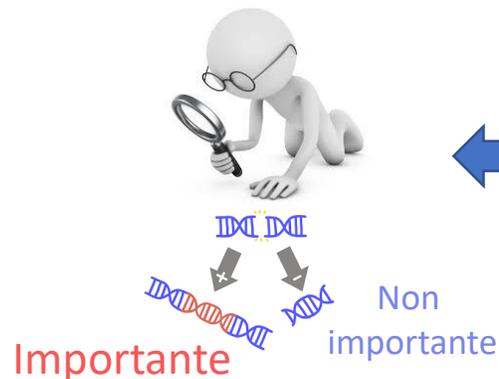
Geni più frequentemente mutati in altre vie biologiche

TET2
EZH2
SRSF2 *IKZF1*
ASXL1 *TP53*
IDH1/2 *NF1*
DNMT3A *RUNX1*
CBL *NRAS*
SH2B3 *KRAS*
U2AF1

Utili anche per la diagnosi nei pazienti triplo negativi (TN)



Analisi di tantissimi dati



Sequenziamento di nuova generazione (NGS)

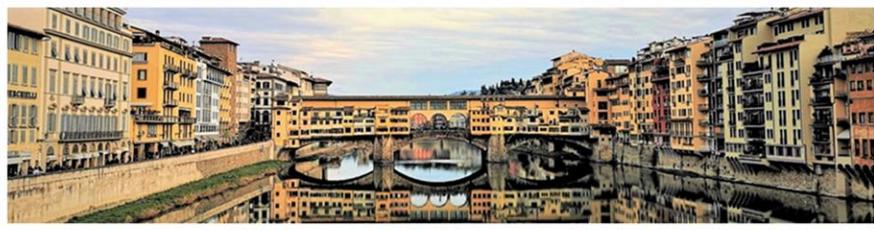
- Consente di sequenziare contemporaneamente più geni
- Consente di caricare più campioni di pazienti diversi



Durante il Decorso della Malattia

Quando fare:

- Controlli esami del sangue
- Visite di Controllo (variabile a secondo della diagnosi e della classe di rischio o delle necessità cliniche): valutazione clinica e/o necessità di inizio o cambio terapia
- Controlli con altri specialisti e modifiche delle terapie concomitanti
- Modifiche alle Terapie per sintomi associati alla malattia
- Collaborazione con il Medico curante (controllo dei fattori di rischio cardiovascolari: ipercolesterolemia, ipertensione, diabete, obesità, ecc...)
- Nuova Biopsia osteomidollare (BOM)
- Nuove Analisi molecolari (*JAK2*, *MPL*, *CALR*,NGS....)



DECIMA GIORNATA FIORENTINA DEDICATA AI PAZIENTI
CON MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE



CRIMM

Centro di Ricerca ed Innovazione per le Malattie Mieloproliferative
Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi
Università degli Studi di Firenze

COLLABORATORI

- | | | |
|----------------------------------|------------------------|------------------|
| T. Barbui - Bergamo | R. Manfredini - Modena | T. Green - UK |
| M. Cazzola /L. Malcovati - Pavia | C. Mecucci - Perugia | C. Harrison - UK |
| M. T. Voso - Roma | S. Bortoluzzi - Padova | R. Skoda - SW |
| F. Passamonti - Milano | N. Cross - UK | A. Tefferi - USA |
| M. Della Porta - Milano | | |

Un ringraziamento speciale:
A tutti i colleghi del CRIMM e della Unità di Ematologia
A tutti i pazienti ed i loro familiari

CRIMM@aou-careggi.toscana.it

<https://progettomynera.it/>

