



## LE NEOPLASIE MIELOPROLIFERATIVE

Le sindromi mieloproliferative sono un gruppo di malattie rare del sangue di tipo neoplastico che colpiscono il midollo osseo (*mielos*, in greco) e sono caratterizzate da un'alterazione delle cellule staminali emopoietiche, da cui derivano tutte le cellule del sangue: globuli bianchi, globuli rossi e piastrine.

Leucemia Mieloide Cronica (LMC), Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Essenziale (TE) e Mielofibrosi Idiopatica (MI) sono malattie onco-ematologiche ad andamento progressivo ma generalmente lento che condividono alcune caratteristiche:

- aumentata, e variabile, proliferazione di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine;
- cellule che si presentano con forma e spesso funzioni normali, non diverse da quelle di una persona sana;
- una lunga fase di latenza, per anni la malattia può non presentare sintomi evidenti;
- complicanze importanti come la trombosi;
- possono evolvere in leucemia acuta.

### LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

È un tumore del sangue che si sviluppa nel midollo osseo, nel sangue, e in altri tessuti. Le leucemie sono comunemente distinte in acute e croniche, in base della velocità di progressione della malattia. La leucemia mieloide cronica (LMC) è dovuta ad alterazioni biologiche nelle cellule del sangue (globuli bianchi e piastrine) che provocano una crescita e una proliferazione incontrollata delle cellule stesse. Il nome leucemia deriva dalla parola greca leucos (bianco) in quanto la malattia ha inizio nei globuli bianchi. Nei pazienti affetti da leucemia, il midollo osseo produce un elevato numero di globuli bianchi anomali, che presentano mutazioni genetiche nel DNA e non funzionano correttamente.

#### Epidemiologia

Le leucemie sono caratteristiche dell'età adulta, in genere insorgono intorno ai 60 anni, colpiscono più gli uomini delle donne. Nel 2020 in Italia sono stati registrati oltre 7900<sup>1</sup> nuovi casi di leucemie, 4730 uomini e 3229 donne.

#### Diagnosi

È possibile che la LMC sia diagnosticata accidentalmente nel momento in cui vengono scoperti valori alti di globuli bianchi o di piastrine nel corso di esami effettuati per controlli di routine. Nel caso di sospetto di leucemia mieloide cronica è necessaria la visita con lo specialista per completare gli accertamenti con un esame obiettivo, analisi del sangue e strumentali per valutare la funzionalità degli organi interni e un'analisi di campioni prelevati dal midollo osseo e dal sangue venoso periferico. L'analisi molecolare è utile per esaminare il tipo e la quantità del gene di fusione BCR-ABL1 che permette di monitorare con grande precisione la risposta alla terapia. Nella LMC sono riconosciute tre fasi distinte: fase cronica; fase accelerata; crisi blastica. La LMC viene diagnosticata in fase accelerata o blastica solo in una minoranza di pazienti.





### Sintomi

Spesso le persone colpite da LMC non presentano sintomi al momento della diagnosi, e anche quando presenti sono spesso poco specifici come: debolezza, febbre, sudorazione notturna, perdita di peso, dolore o senso di "pienezza" al ventre, dolore alle ossa o alle articolazioni e milza aumentata di volume. Possono inoltre essere presenti sanguinamenti, infezioni e stanchezza legati alla riduzione delle normali cellule del sangue che sono sostituite da quelle tumorali, nel caso delle fasi avanzate di malattia.

### Percorso terapeutico

All'inizio degli anni 2000 gli inibitori delle Tirosin chinasi (TKI) hanno rivoluzionato la terapia della LMC e hanno inaugurato l'era delle terapie mirate. I TKI di prima e seconda generazione hanno migliorato l'aspettativa di vita, portandola quasi agli stessi livelli della popolazione generale. Prima di queste molecole, le uniche alternative erano costituite dal trapianto allogenico di midollo, che richiede dunque un donatore compatibile, e dall'interferone, a cui rispondeva solo il 20% dei pazienti. Ora sono disponibili inibitori come imatinib, nilotinib e dasatinib, che possono essere prescritti in prima linea. Gli ultimi due insieme ad altri inibitori come bosutinib e ponatinib possono essere utilizzati in seconda linea o successive nei pazienti resistenti e/o intolleranti ad una precedente terapia. Oggi, la sopravvivenza a 5 anni nella leucemia mieloide cronica supera il 90% e in molti casi è simile a quella della popolazione generale. Qualora la risposta non venga comunque raggiunta e la malattia evolva nella sua fase acuta, un'opzione terapeutica potrebbe essere il trapianto di cellule staminali.

## POLICITEMIA VERA

È una malattia cronica del midollo osseo caratterizzata dall'aumento della massa eritrocitaria dovuta a una eccessiva produzione di globuli rossi, questo determina una maggiore viscosità del sangue e, di conseguenza, dell'ematocrito (il parametro che descrive il rapporto tra il plasma, ovvero la "parte liquida" del sangue, e i globuli rossi), con un conseguente aumentato rischio di sviluppare eventi trombotici. Il termine "vera" la distingue dalle policitemie secondarie, nelle quali l'aumento di globuli rossi è una conseguenza di altre condizioni. Nella quasi totalità dei pazienti è presente la mutazione di *JAK2* (Janus Activated Kinase 2), un gene che ha un ruolo chiave nella produzione delle cellule ematiche; è una mutazione acquisita e dunque non viene trasmessa dai genitori ai figli.

### Epidemiologia

La policitemia vera è una malattia rara: le stime indicano un'incidenza di 2,3-2,8 casi ogni 100.000 abitanti<sup>2</sup>, mentre la prevalenza è di circa 30/100.000<sup>3</sup>. Generalmente la diagnosi avviene intorno ai 60 anni, ma in circa un quarto dei casi si presenta anche prima dei 50; gli uomini sono più colpiti delle donne.

### Diagnosi

La diagnosi viene effettuata sulla base dell'emocromo, la ricerca di mutazioni a carico di *JAK2* (con un semplice prelievo di sangue), lo screening dell'eritropoietina sierica, la biopsia osteomidollare.



### Evoluzione e rischi

La policitemia vera progredisce lentamente ma comporta un elevato rischio di trombosi a causa del sangue troppo denso. Rispetto a una persona della stessa età, i pazienti con policitemia hanno infatti un rischio di trombosi arteriosa triplicato, e ancora più alto è quello di trombosi venosa. L'aumento di volume della milza, deputata allo smaltimento dei globuli rossi, è una complicanza importante. In alcuni casi la malattia può evolvere in mielofibrosi secondaria o più raramente in leucemia acuta.

### Sintomi

I sintomi sono spesso causati dall'aumento del numero dei globuli rossi e dall'iperviscosità del sangue. Possono comparire astenia, mal di testa ricorrenti, disturbi dell'udito (ronzii e fischi), disturbi visivi (diplopia, visione annebbiata, macchie scure), vertigini e dispnea. Il viso può essere di un caratteristico colorito rosso come anche le congiuntive. Il prurito è molto frequente su gambe, braccia e torace specialmente con il contatto con l'acqua e possono coesistere anche disturbi della sensibilità delle mani e dei piedi, sudorazioni notturne e perdita di peso.

L'ingrossamento della milza può provocare, a causa delle compressioni degli organi vicini, disturbi gastrointestinali, urinari e tosse.

### Percorso terapeutico

La terapia è personalizzata, il fine è di mantenere sotto controllo l'ematocrito, ridurre il rischio di trombosi e le dimensioni della milza e a migliorare i sintomi. Questo oggi è possibile anche grazie alle nuove terapie a bersaglio molecolare (inibitori di JAK2), nei pazienti resistenti alle terapie convenzionali.

Un ruolo fondamentale lo gioca lo stile di vita sano sia per i rischi vascolari sia per una migliore qualità di vita. È, dunque, necessario svolgere regolarmente attività fisica commisurata allo stato di salute e all'età, non fumare, mantenere il peso sotto controllo con una dieta sana, monitorare glicemia, trigliceridi, colesterolo e pressione arteriosa.

## TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

È una malattia cronica del midollo osseo caratterizzata da un aumento significativo del numero delle piastrine (trombociti), con una tendenza alla formazione di trombi. La trombosi è il rischio principale ed è anche la prima causa di decesso. Ad oggi non si conoscono le cause della malattia, ma presenta delle caratteristiche in comune con le altre neoplasie mieloproliferative croniche. In circa il 60% dei casi è presente la mutazione V617F di JAK-2; nei rimanenti casi, possono essere presenti le mutazioni della calreticulina (CALR) o di MPL.

### Epidemiologia

La TE nella popolazione generale interessa 1,5-2,5 persone ogni 100.000<sup>4</sup> l'anno e l'età media alla diagnosi è tra 60 e 65 anni, ma la malattia può manifestarsi anche in persone più giovani, intorno ai 30 anni. E' più frequente nelle donne, con un rapporto donna-uomo 2:1.

### Diagnosi

L'emocromo, l'esame completo del sangue, consente di rilevare il numero delle piastrine. La diagnosi di TE si ha quando le piastrine superano il numero di 450 mila/microL, che deve essere confermato su più prelievi consecutivi. Per la diagnosi definitiva è necessario procedere



alla biopsia del midollo osseo in modo da escludere forme di trombocitemia secondaria o di fibrosi midollare. L'esame molecolare eseguito sul sangue venoso periferico per la ricerca delle mutazioni "driver" (JAK2, CALR, MPL) è dirimente. Nella maggior parte dei casi la trombocitemia essenziale viene scoperta accidentalmente con esami eseguiti per motivi indipendenti dalla sindrome.

Evoluzione

In genere la malattia ha un decorso benigno e le persone riescono a mantenere una buona qualità di vita. Nei vent'anni successivi alla diagnosi la sopravvivenza è simile a quella della popolazione generale della stessa età. Esiste tuttavia la possibilità, seppur rara, che dopo diversi anni dalla diagnosi la malattia si trasformi in mielofibrosi. Alcune caratteristiche molecolari sono comuni ad entrambe le malattie, in particolare la presenza delle stesse mutazioni driver.

Sintomi

Quasi il 50% dei pazienti non presenta sintomi. I principali sono astenia, parestesie a livello di mani e piedi, fischi e ronzii alle orecchie, emicrania oftalmica con flash, lampi di luce, vertigini. Talvolta si possono verificare delle emorragie di lieve entità, come perdita di sangue dal naso, dalle gengive, tendenza a sviluppare ematomi o sanguinamenti gastrointestinali. Le emorragie possono avvenire anche in pazienti con un livello di piastrine molto elevato, e questo è dovuto al fatto che non funzionano come dovrebbero.

Percorso terapeutico

La malattia deve essere sempre monitorata e non sottovalutata, anche quando non si stanno assumendo farmaci. La valutazione del rischio trombotico della persona è fondamentale per la definizione della migliore terapia antiaggregante/mielosoppressiva nel caso lo specialista la ritiene necessaria. La valutazione viene fatta tenendo conto delle caratteristiche del singolo paziente: età della persona, eventi trombotici precedenti, fattori di rischio personali e stile di vita della persona ad esempio abitudine al fumo.

La gravidanza è generalmente possibile, ma è fondamentale che la donna sia seguita da un'équipe che comprenda ginecologo ed ematologo.

## MIELOFIBROSI

È una rara malattia cronica del midollo osseo dovuta a un'alterazione delle cellule staminali emopoietiche che determinano la comparsa di tessuto fibroso che modifica la struttura del midollo osseo stesso, non consentendogli più di funzionare correttamente. Esistono due forme di mielofibrosi: Primaria o idiopatica che compare senza essere dovuta ad altre malattie o cause esterne; secondaria, quando è l'evoluzione di altre malattie mieloproliferative Philadelphia-negative croniche come la policitemia vera e la trombocitemia essenziale. Indipendentemente dalle mutazioni coinvolte, in tutti i pazienti si ha un'iperattivazione dei meccanismi dipendenti da JAK2 che controllano la proliferazione delle cellule del sangue, con conseguente attivazione dei fibroblasti e produzione di fibre collagene midollari.

Epidemiologia

In Italia, si calcola che ci siano da 5 a 15 nuovi casi ogni milione di abitanti, e dunque circa 350 nuovi casi all'anno. La malattia può colpire allo stesso modo uomini e donne e nella maggior



parte dei casi compare tra i 60 e i 70 anni di età, con un'età media di 67 anni<sup>5</sup>. La mielofibrosi non è ereditaria e dunque non c'è il rischio di trasmetterla ai figli.

#### Diagnosi

È piuttosto complessa e non esiste un unico esame che permette di confermarla. Sono necessari diversi esami sia clinici sia strumentali, e deve sempre essere fatta la biopsia midollare. È molto importante anche la valutazione dello stato mutazionale delle cellule ematiche con valutazione dell'eventuale presenza delle mutazioni di JAK2, di CALR o di MPL.

#### Sintomi

Inizialmente, i sintomi sono spesso assenti o comunque aspecifici come: stanchezza, dolori muscolari e articolari, febbre, mancanza di appetito, dimagrimento, disturbi addominali come un fastidio causato da un ventre gonfio e/o una sensazione di stomaco eccessivamente pieno soprattutto dopo i pasti. La manifestazione più tipica è l'ingrossamento della milza (splenomegalia), può causare disturbi per la pressione sugli organi vicini, tra cui: difficoltà digestive, sensazione di pesantezza, sazietà precoce, disturbi urinari.

#### Percorso terapeutico

È sempre personalizzato: nel caso di assenza di sintomi la malattia viene costantemente monitorata e non è necessario assumere farmaci; quando la milza aumenta di volume sono disponibili farmaci a bersaglio molecolare, come gli inibitori di JAK. Il trapianto di midollo osseo è una opzione possibile, ma viene riservata a un numero di casi selezionati a causa dei rischi che comporta il trapianto. Fondamentale è lo stile di vita sano ed evitare tutto ciò che può aumentare il rischio di trombosi e limitare i sintomi dell'anemia: non fummare, evitare la sedentarietà, mangiare poco e spesso.