

SINDROMI MIELORPOLIFERATIVE CRONICHE

MICHELE MALAGOLA



Cattedra di Ematologia

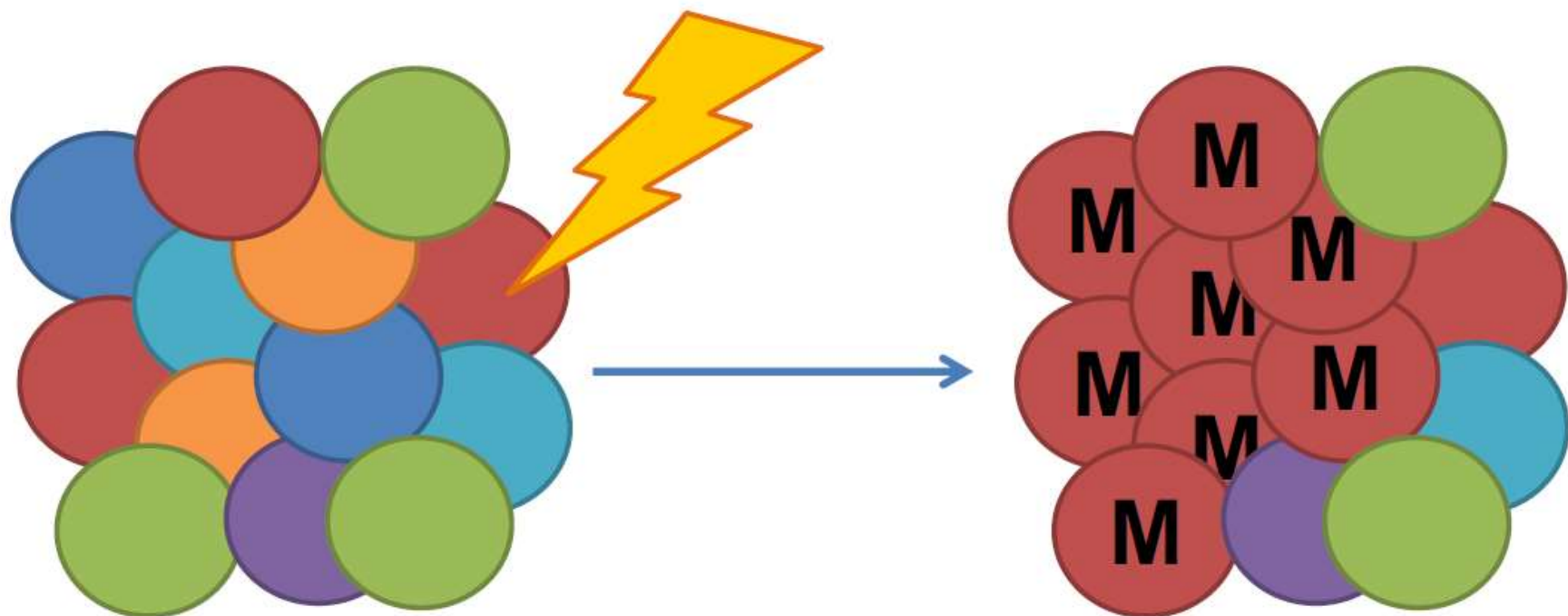
Neoplasie mieloproliferative croniche (NMC) Philadelphia-negative classificazione WHO 2016

1. Leucemia Mieloide cronica (LMC)
2. Policitemia vera (PV)
3. Trombocitemia Essenziale (TE)
4. Mielofibrosi Primaria (PMF)

5. Leucemia neutrofilica cronica (CNL)
6. Leucemia eosinofilica cronica (CEL), non altrimenti specificata
7. Sindrome ipereosinofila (HES)
8. Mastocitosi (MCD)

9. NMC, non classificabile

La mielopoiesi delle NMC è monoclonale



Emopoiesi policlonale

Emopoiesi monoclonale

Tutte le NMC originano da una cellula progenitrice emopoietica pluripotente. Si verifica una eccessiva produzione di una o più cellule ematiche mature clonali, in assenza di uno stimolo fisiologico. Il clone neoplastico si accresce nel contesto di una emopoiesi che è inizialmente policlonale.

SINDROMI MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC)

POLICITEMIA VERA (M. DI VAQUEZ) (PV)

TROMBOCITEMIA ESSENZIALE (TE)

MIELOFIBROSI (IDIOPATICA) CON METAPLASIA MIELOIDE

SPLENO-EPATICA (MF)

- **SINDROMI**: PERCHE' HANNO ALCUNI CARATTERI IN COMUNE ED ETIOPATOGENESI SIMILI MA DIVERSE
- **MIELOPROLIFERATIVE**: PERCHE' SONO TUTTE CARATTERIZZATE DA UN' ESPANSIONE DELLE LINEE MIELOIDI
- **CRONICHE**: PERCHE' LA SOPRAVVIVENZA "SPONTANEA" SI MISURA IN ANNI

Neoplasie mieloproliferative (WHO2016)

Bcr-abl

Leucemia mieloide
Cronica
Ph-pos

**Classiche
Ph-neg**

Leucemia neutrofilica cronica
Neoplasie con eosinofilia
Mastocitosi
Forme non classificate

JAK2

Policitemia Vera

CALR

**Trombocitemia
essenziale**

MPL

Mielofibrosi

S. M. C.

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

- **ESPANSIONE PREVALENTE DELLA GRANULOPOIESI,
G-CSF-INDIPENDENTE**

POLICITEMIA VERA

- **ESPANSIONE PREVALENTE DELL'ERITROPOIESI,
ERITROPOIETINA-INDIPENDENTE**

TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

- **ESPANSIONE PREVALENTE DELLA
PIASTRINOPOIESI**

MIELOFIBROSI COM MMSE

- **ESPANSIONE EXTRAMIDOLLARE DI TUTTA
L'EMOPOIESI, CON FIBROSI DEL MIDOLLO**

S. M. C. – LA STORIA NATURALE

TUTTE LE SMC TENDONO A TRASFORMARSI IN ACUTE

1. LA LMC NEL 100% DEI CASI - MEDIANA 4 ANNI

2. LA PV NEL 10-20% DEI CASI-MEDIANA 10-12 ANNI

1. LA TE NEL 20-30% DEI CASI-MEDIANA 6-8 ANNI

2. LA MF NEL 30-40% DEI CASI-MEDIANA 5-6 ANNI



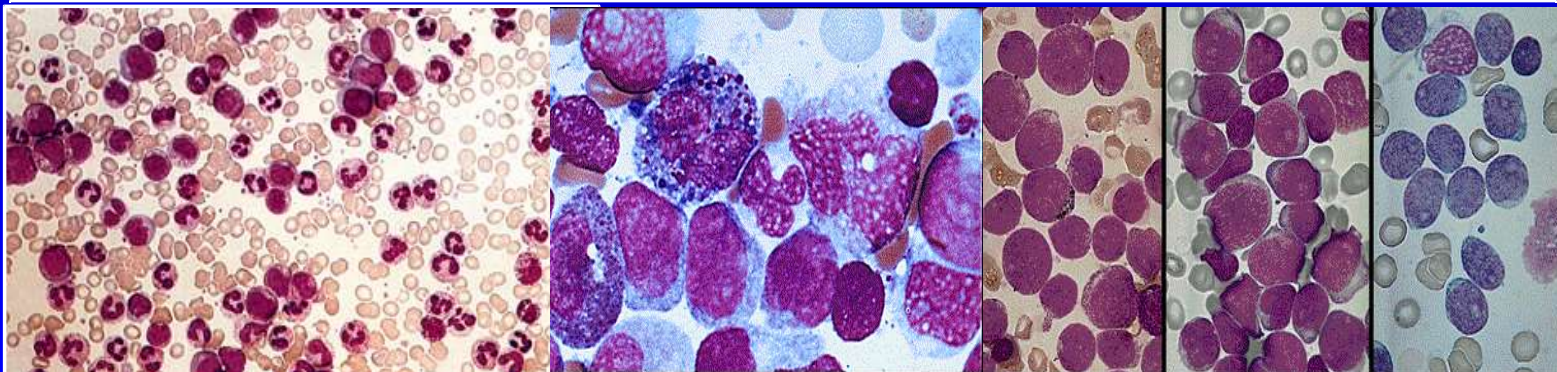
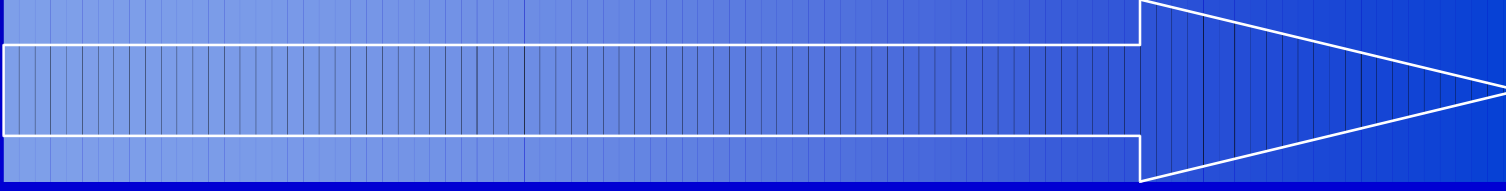
**LA LEUCEMIA MIELOIDE
CRONICA
Ph-positiva**

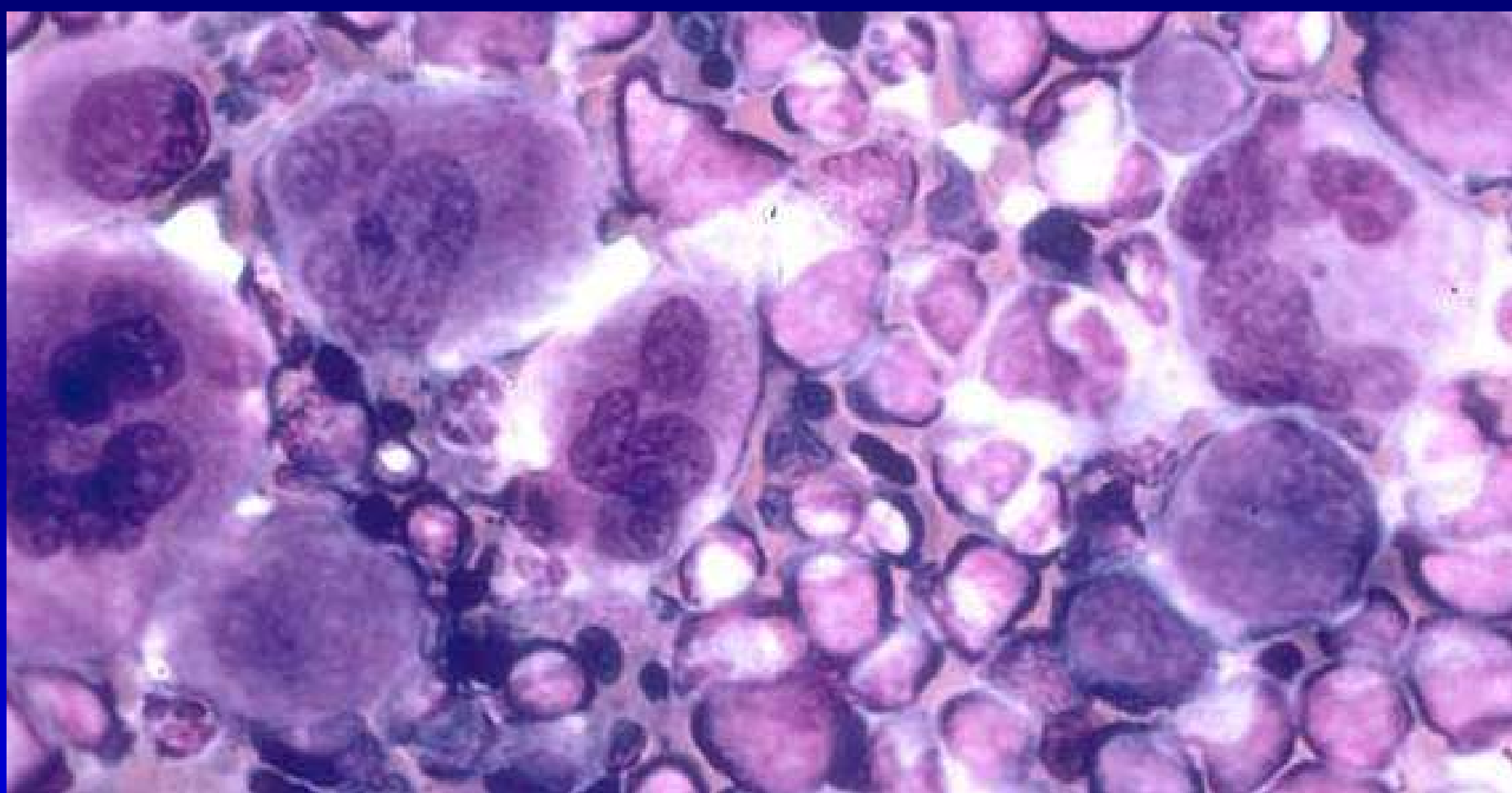
**Patogenesi
Inquadramento generale**



Clinical Course: Phases of CML

Chronic phase	Advanced phases	
	Accelerated phase	Blastic phase (blast crisis)
Median 4–6 years stabilization	Median duration up to 1 year	Median survival 3–6 months Terminal phase

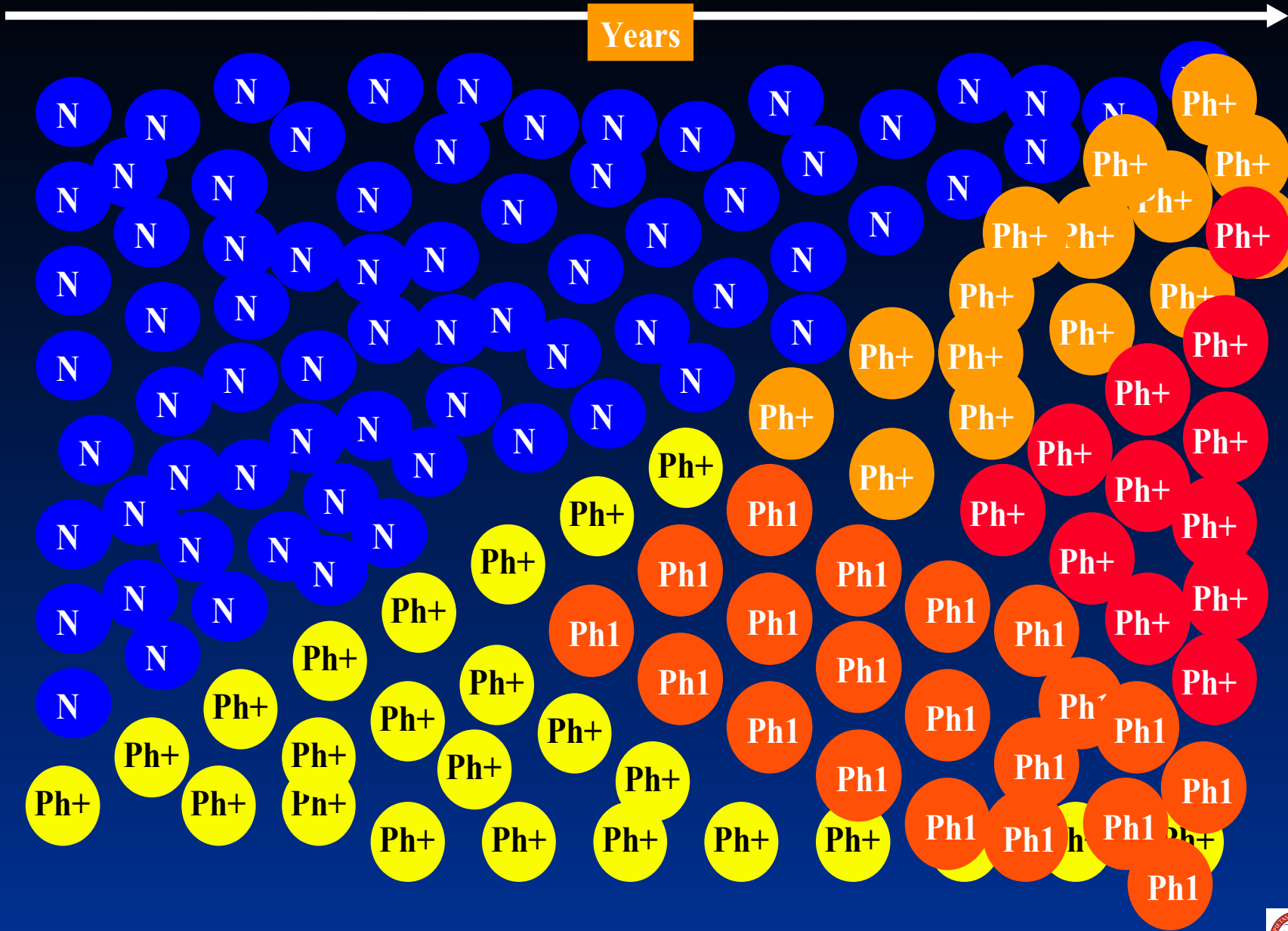




**Midollo osseo ipercellulato,
con espansione di tutte le tre serie emopoietiche**



CML PROGRESSION



LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

CLINICA

- **ASTENIA**
- **CALO PONDERALE**
- **SDR FEBBRILE**
- **ARTROMIALGIE**
- **SUDORAZIONI**
- **ALGIE E TENSIONE ADDOMINALE
(SPLENOMEGALIA)**
- **AMAUROSÌ O ALTRI DISTURBI DEL VISUS**



LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

ESAME OBIETTIVO

- **SPLENOMEGALIA**
 - **EPATOMEGALIA**
 - **LINFOADENOPATIE**
 - **SNC**
 - **ALTRO INTERESSAMENTO EXTRAMIDOLLARE**
 - **AMAUROSIS O ALTRI DISTURBI DEL VISUS**
-



LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

DIAGNOSI

- **EMOCROMO**
- **ESAME MORFOLOGICO
SANGUE PERIFERICO**
- **ASPIRATO MIDOLLARE (RARAMENTE
BIOPSIA OSSEA)**
- **CARIOTIPO**
- **BIOLOGIA MOLECOLARE**





LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

FORMULA LEUCOCITARIA

	LMC	V.N.
• GRANULOCITI NEUTROFILI	50 - 60%	50 - 70%
• METAMIELOCITI	2 - 10%	0%
• MIELOCITI	3 - 20%	0%
• PROMIELOCITI	1 - 6%	0%
• MIELOBLASTI	0 - 5%	0%
• GRANULOCITI EOSINOFILI	1 - 5%	1 - 2%
• GRANULOCITI BASOFILI	1 - 5%	0 - 1%
• LINFOCITI	5 - 10%	25 - 45%
• MONOCITI	2 - 6%	2 - 6%

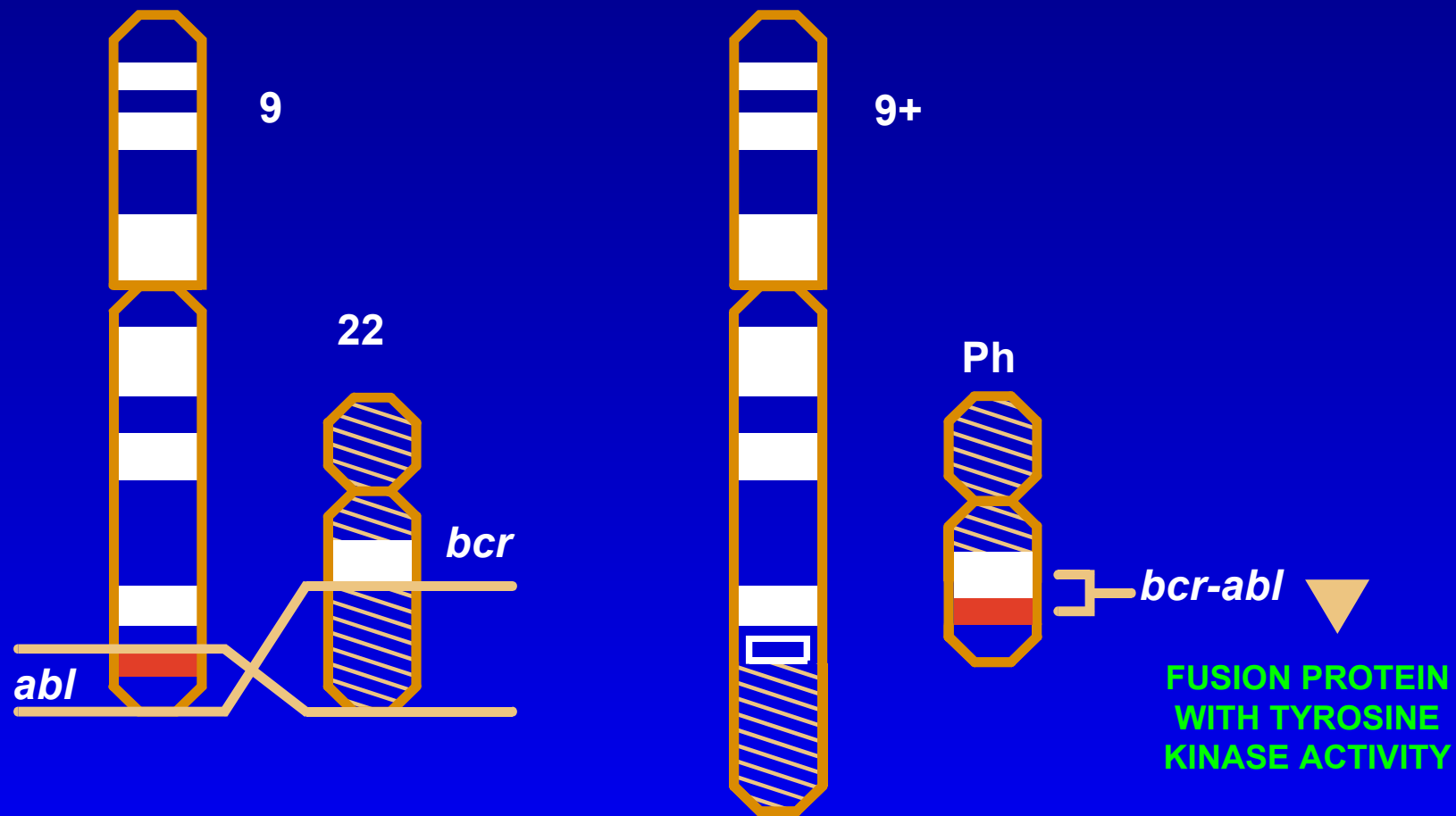
L. M. C.

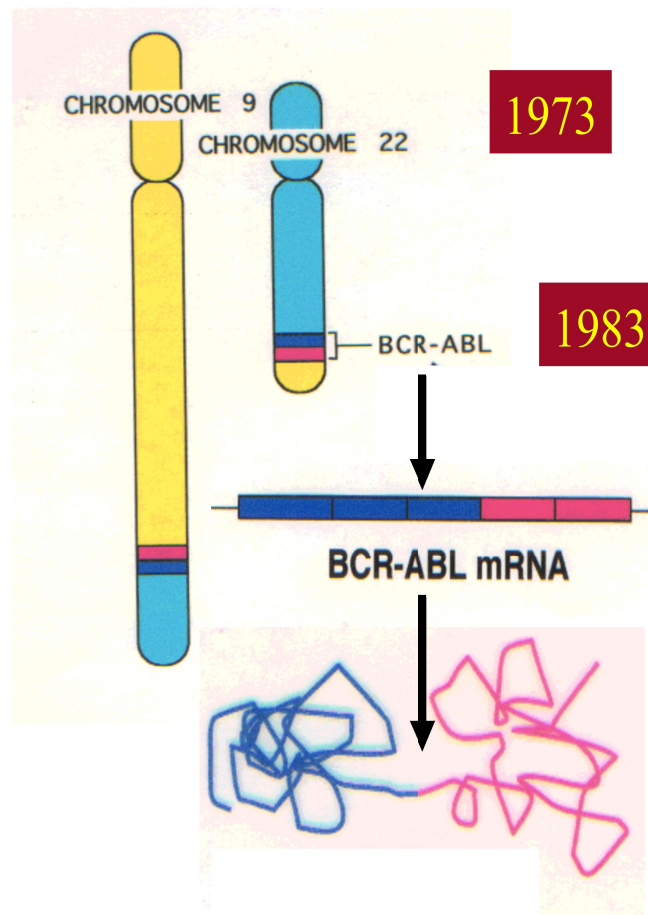
	FASE CRONICA ESORDIO	FASE CRONICA REMISSIONE	FASE ACCELERATA	FASE BLASTICA
Hb g/dl	8 - 15	12 - 15	< 12	< 8
PIASTRINE x 10⁹/L	100-1000	200	50 - 1000	< 50
LEUCOCITI x 10⁹/L	20 - 500	< 10	> 10	> 50
MIELOBLASTI	< 10%	0	10 - 20%	> 20%

Diagnosi differenziale delle leucocitosi

Tipo di leucocitosi	Meccanismo	Cause	Precursori circolanti	diagnosi	BCR-ABL
Reazione leucemoide	Aumentata mieloproliferaazione da produzione di G-CSF	Infezioni neoplasie	+---	Clinica	-
MDS/MPN	Neoplasia cellula staminale emopoietica	Mutazioni	+++ monocitosi	Clinica Strumentale	-
LAL Ph+	Neoplasia cellula staminale emopoietica	Riarrang BCR-ABL	+--- blasti	Clinica Stumentale	+ (più freq P190)
LMC	Neoplasia cellula staminale emopoietica	Riarrang BCR-ABL	+++-	Clinica Stumentale	+

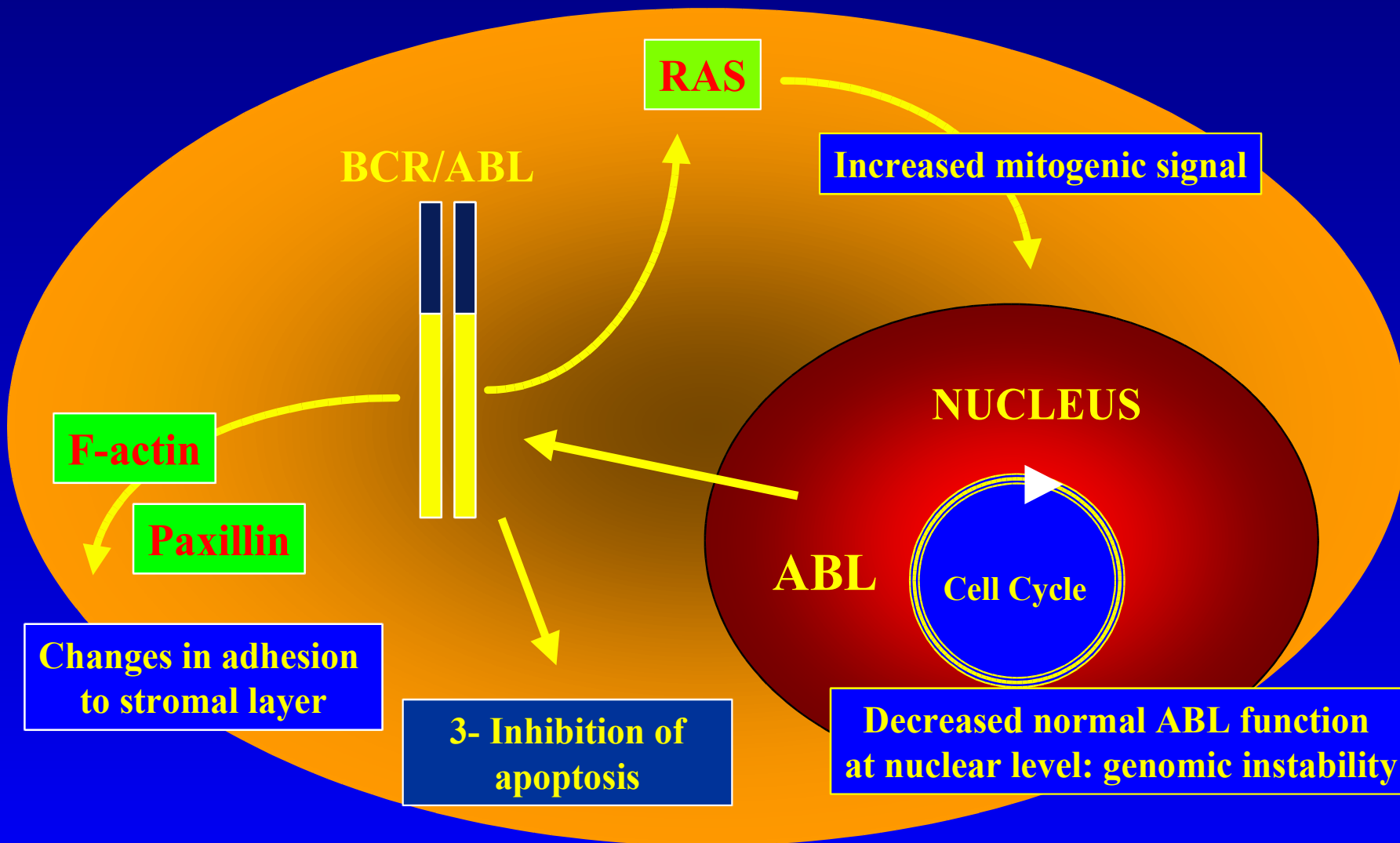
The Philadelphia Chromosome: t(9;22) Translocation



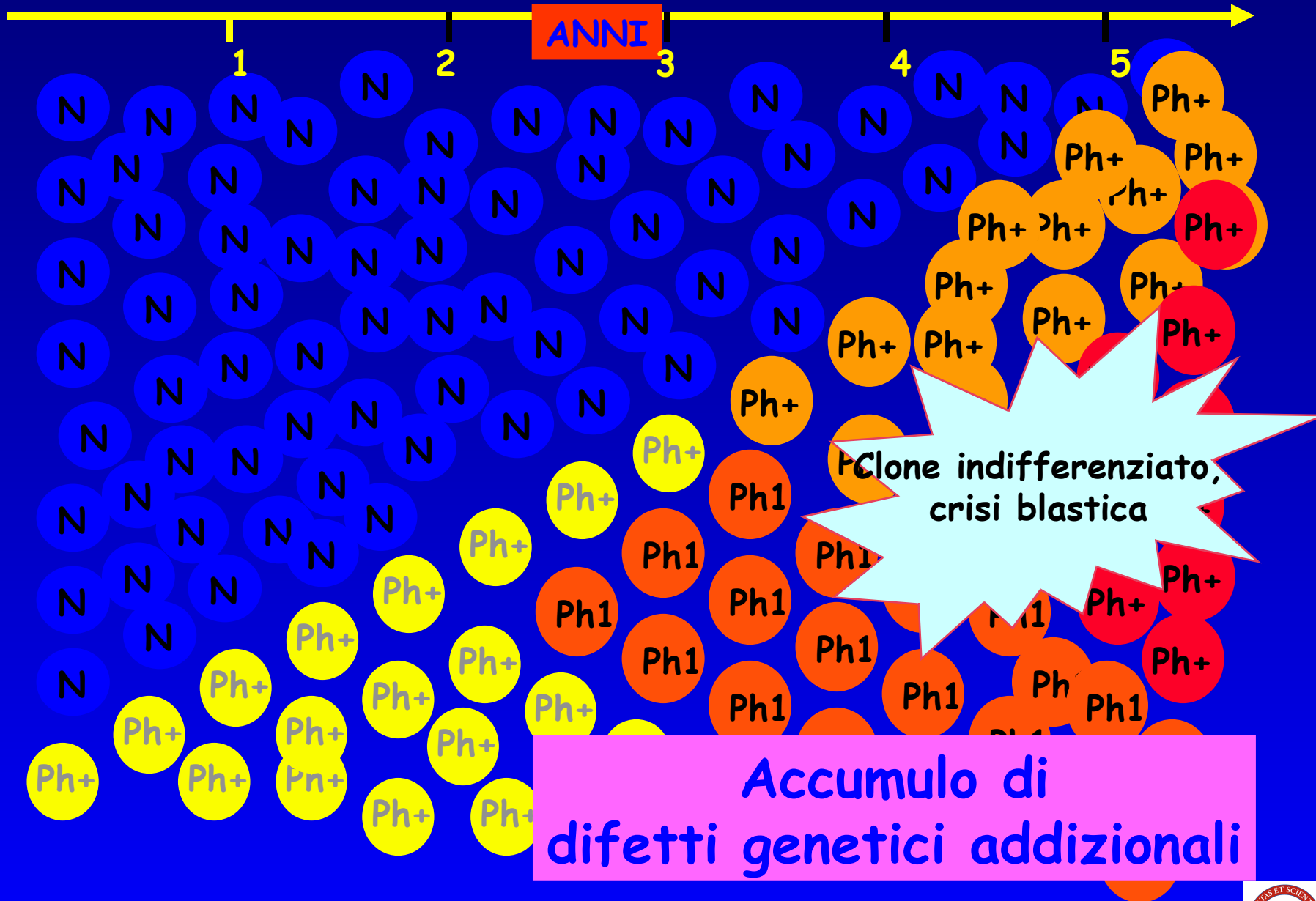


**Ibrid Protein BCR-ABL (P210, P190, P230)
Strong tyrosinichinase activity**

Pathways activated by BCR-ABL expression



Progressione della Leucemia Mieloide Cronica



IMATINIB IN Ph POS CML

RISK CALCULATION AND DEFINITION

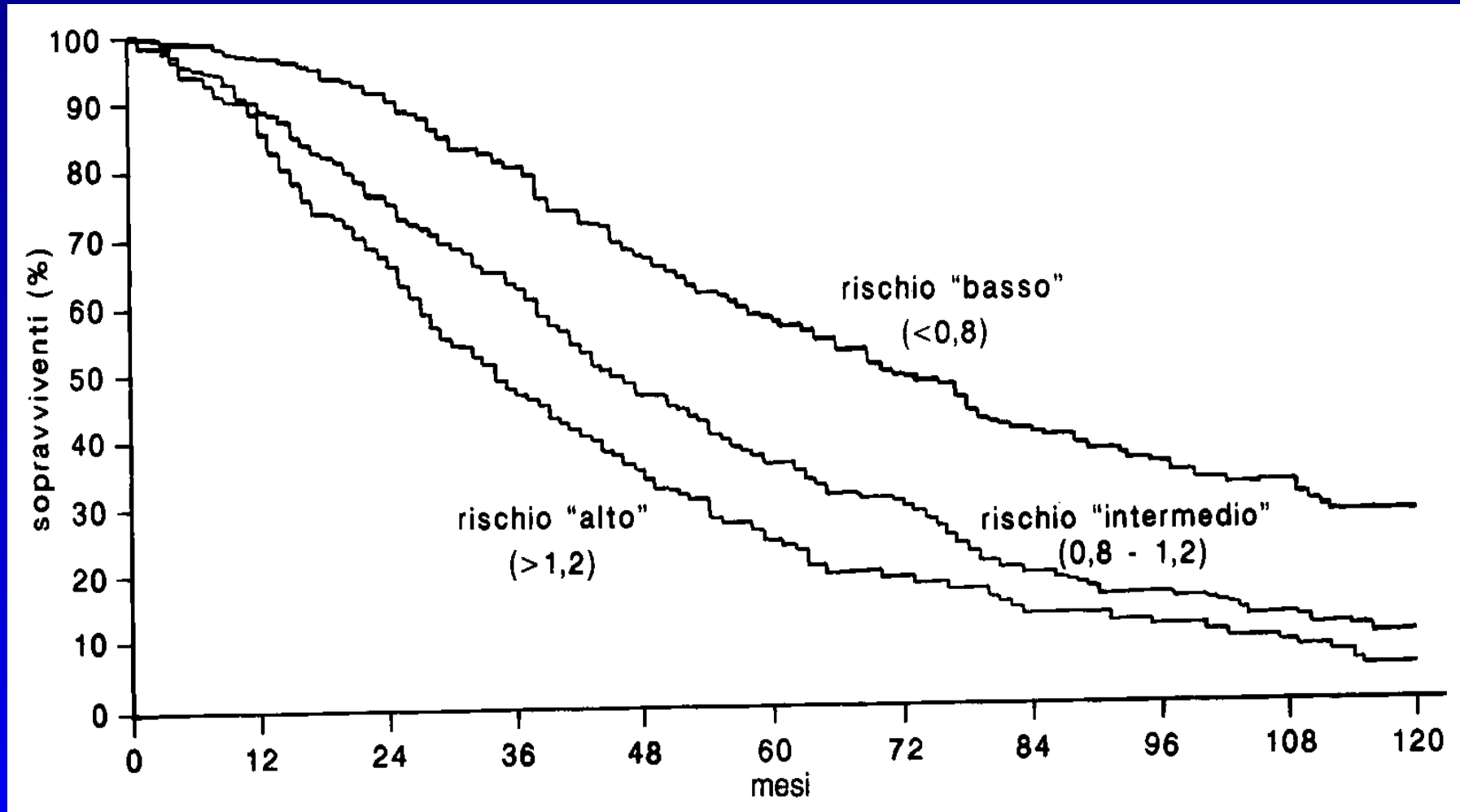
	SOKAL	EURO
Age (years)	0.116 (age - 43.4)	0.666 when age \geq 50
Spleen (cm below costal margin, max distance)	0.0345 (spleen - 7.51)	0.042 x spleen
Platelet count ($\times 10^9/L$)	0.188 [(Platelets ² : 700) - 0.563]	1.0956 when platelets \geq 1500
PB myeloblasts (%)	0.0887 (myeloblasts - 2.10)	0.0584 \times myeloblasts
PB basophils (%)	/	0.20399 when basophils $>$ 3%
PB eosinophils (%)	/	0.0413 \times eosinophils

RELATIVE RISK	EXPONENTIAL OF THE TOTAL	TOTAL \times 1000
• LOW	<0.8	≤ 780
• INTERMEDIATE	0.8-1.2	781-1479
• HIGH	>1.2	≥ 1480

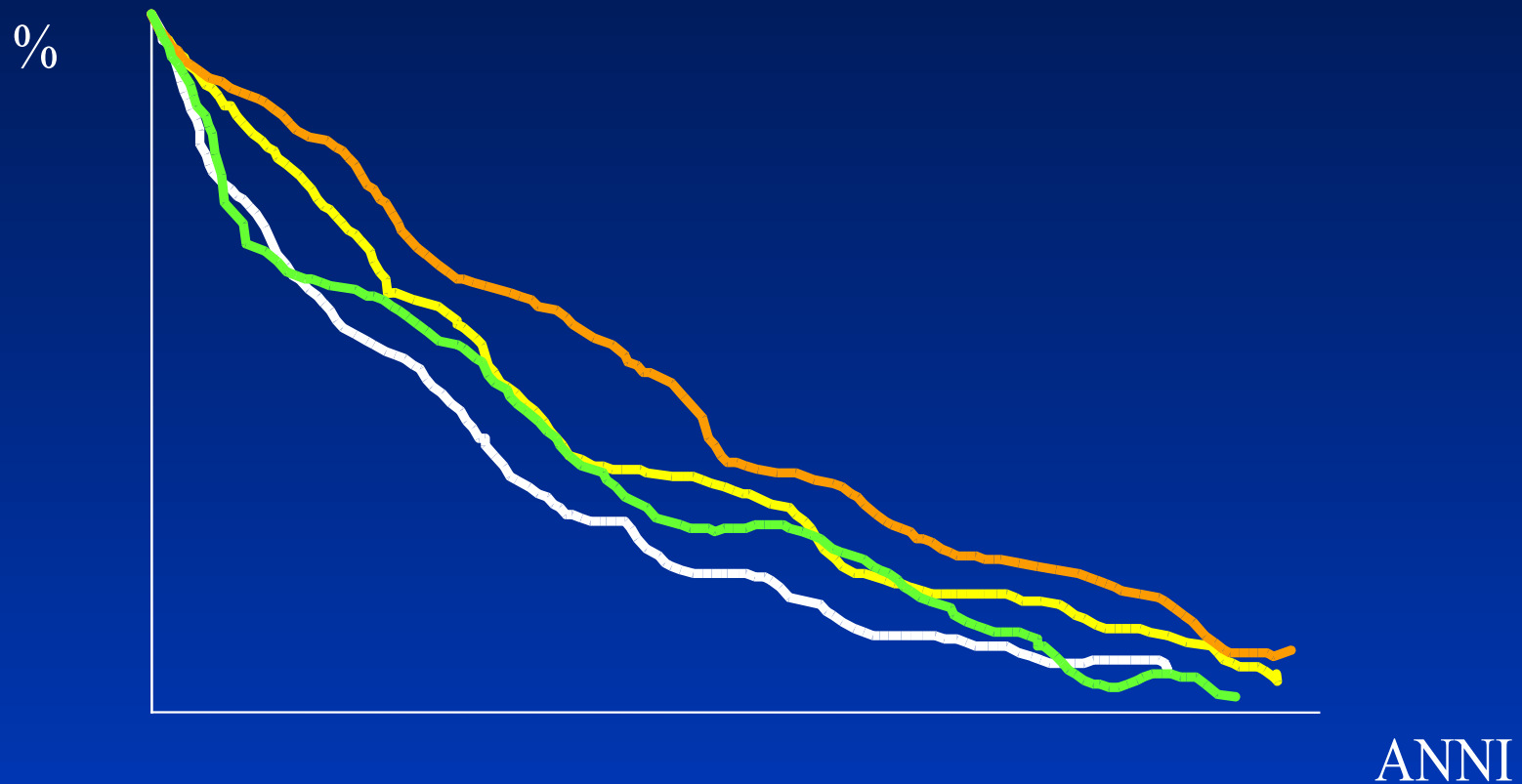


LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

CURVE DI SOPRAVVIVENZA IN BASE AL RISCHIO



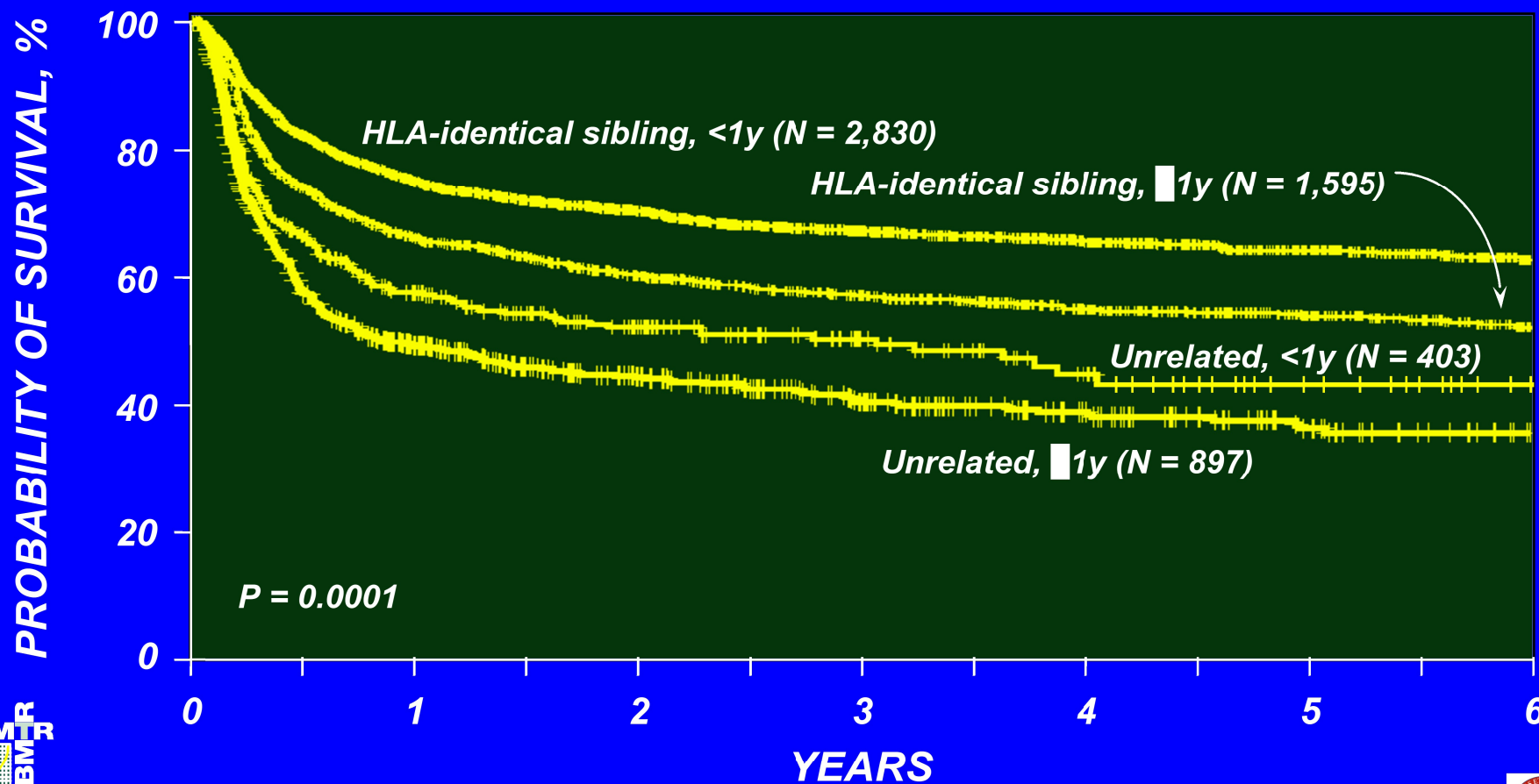
LMC / Risultati della Terapia



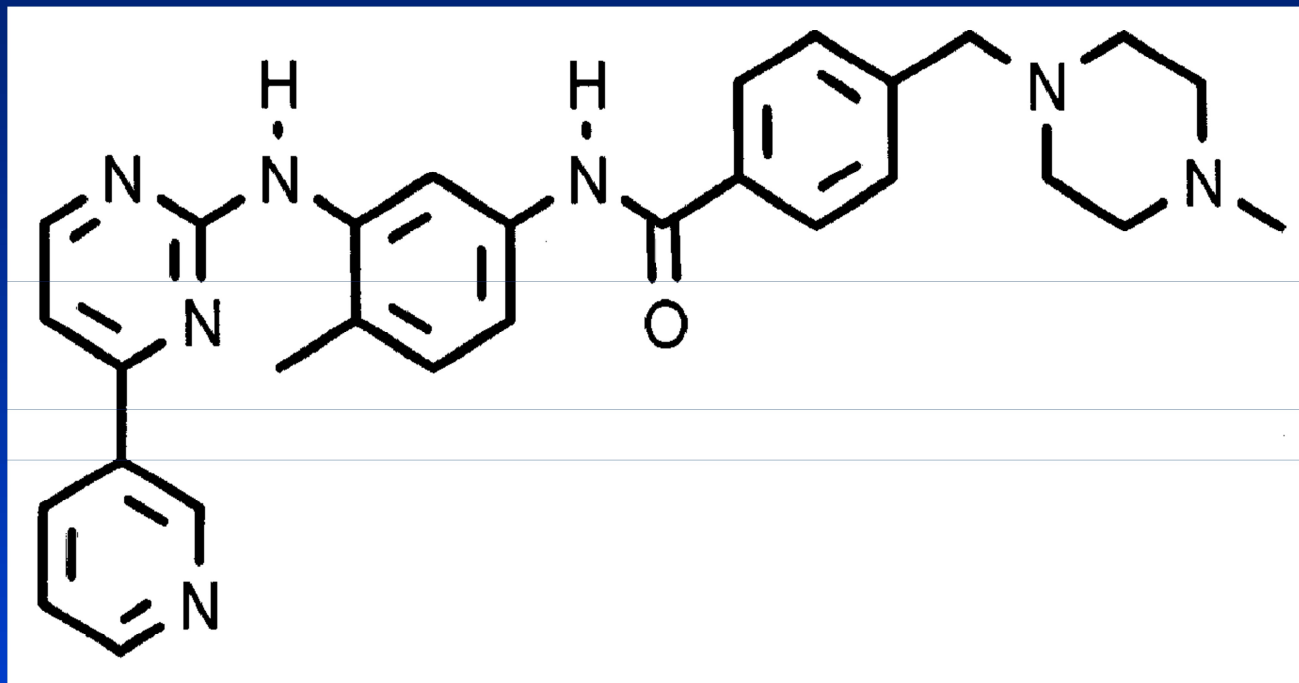
- Nessuna Terapia
- CHT conv HU
- CHT alte dosi
- CHT conv. BUS



PROBABILITY OF SURVIVAL AFTER 5,725 ALLOGENEIC BMTs FOR CML IN CHRONIC PHASE BY DONOR TYPE AND DISEASE DURATION, 1991-1997



STI571 (CGP 57148B) Imatinib mesylate Gleevec® (Glivec®)



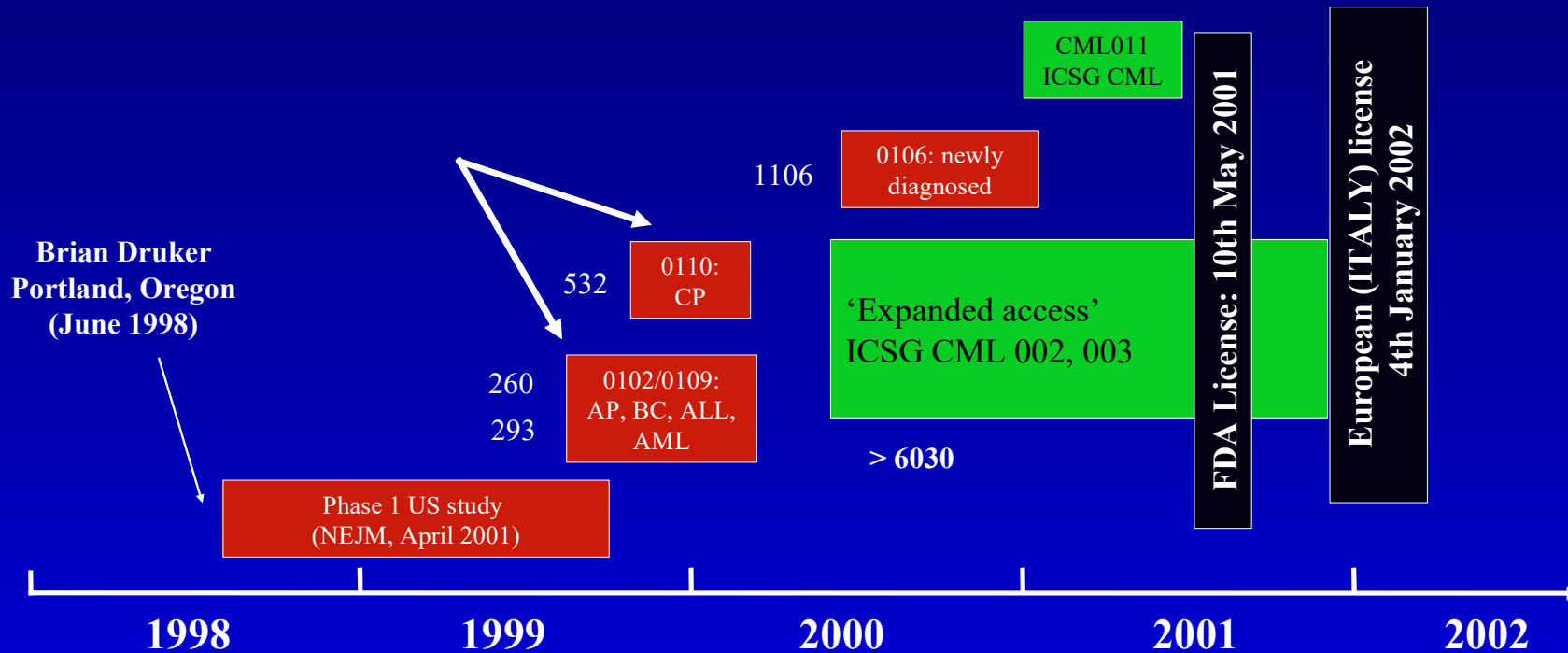
STI571 (Glivec) studies

March 2002

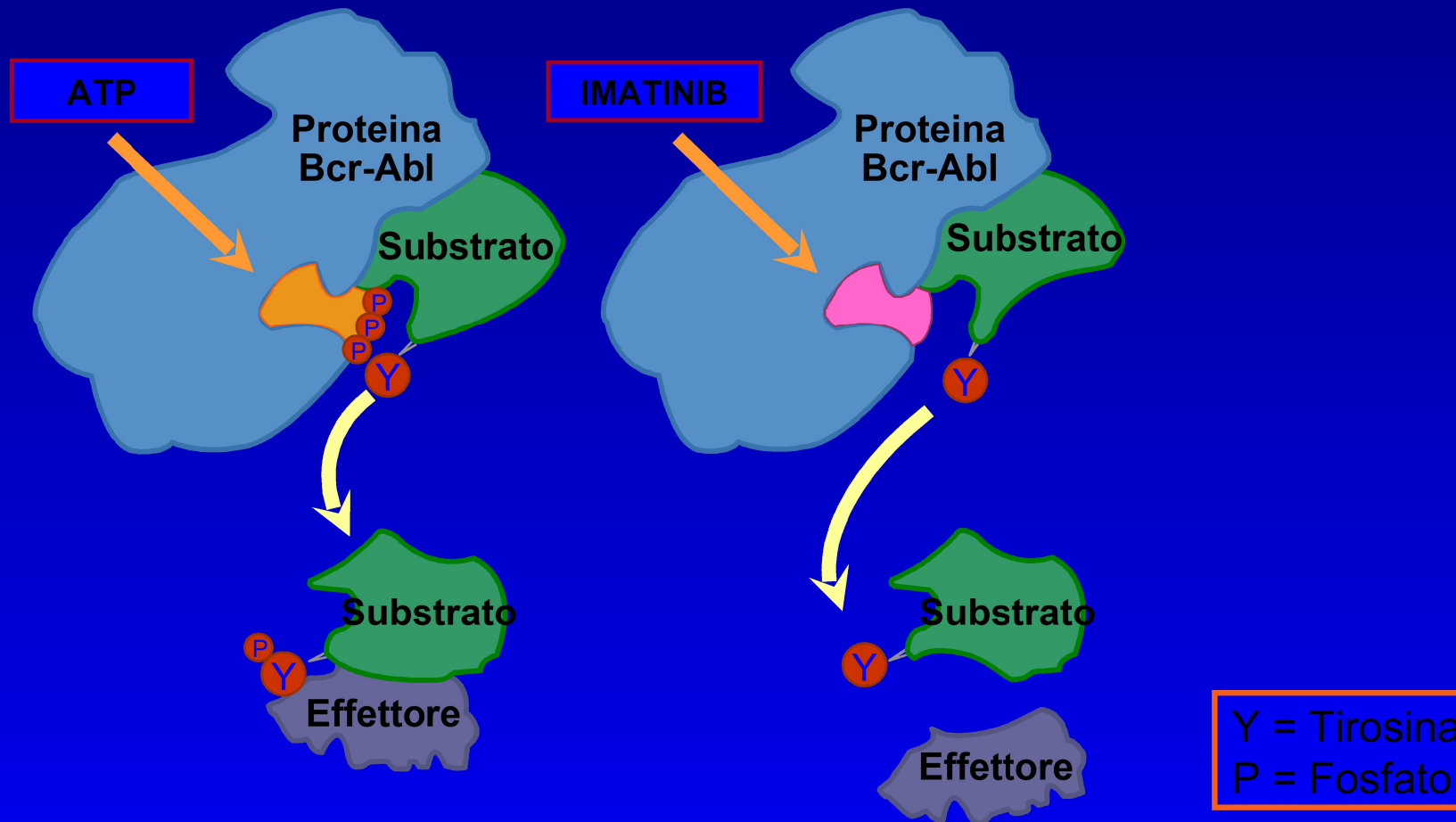
>12,000 patients

Solid tumour studies

Other studies including further phase 3/4 studies



Meccanismo d'azione



Goldman JM, Milo JV, NEJM 2001, 344:1084-1086

STI 571



BCR/ABL

P210

P
P
P

P
P
P

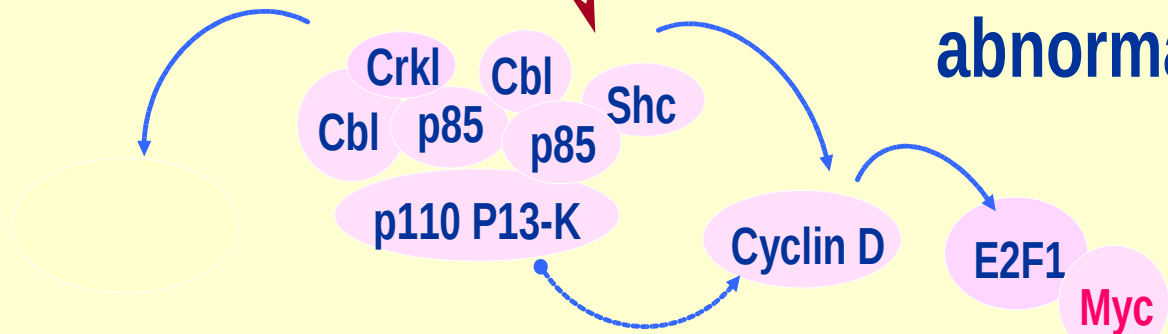
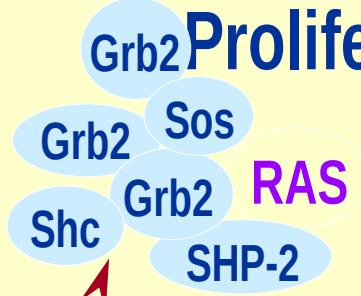
P210

X

X

X

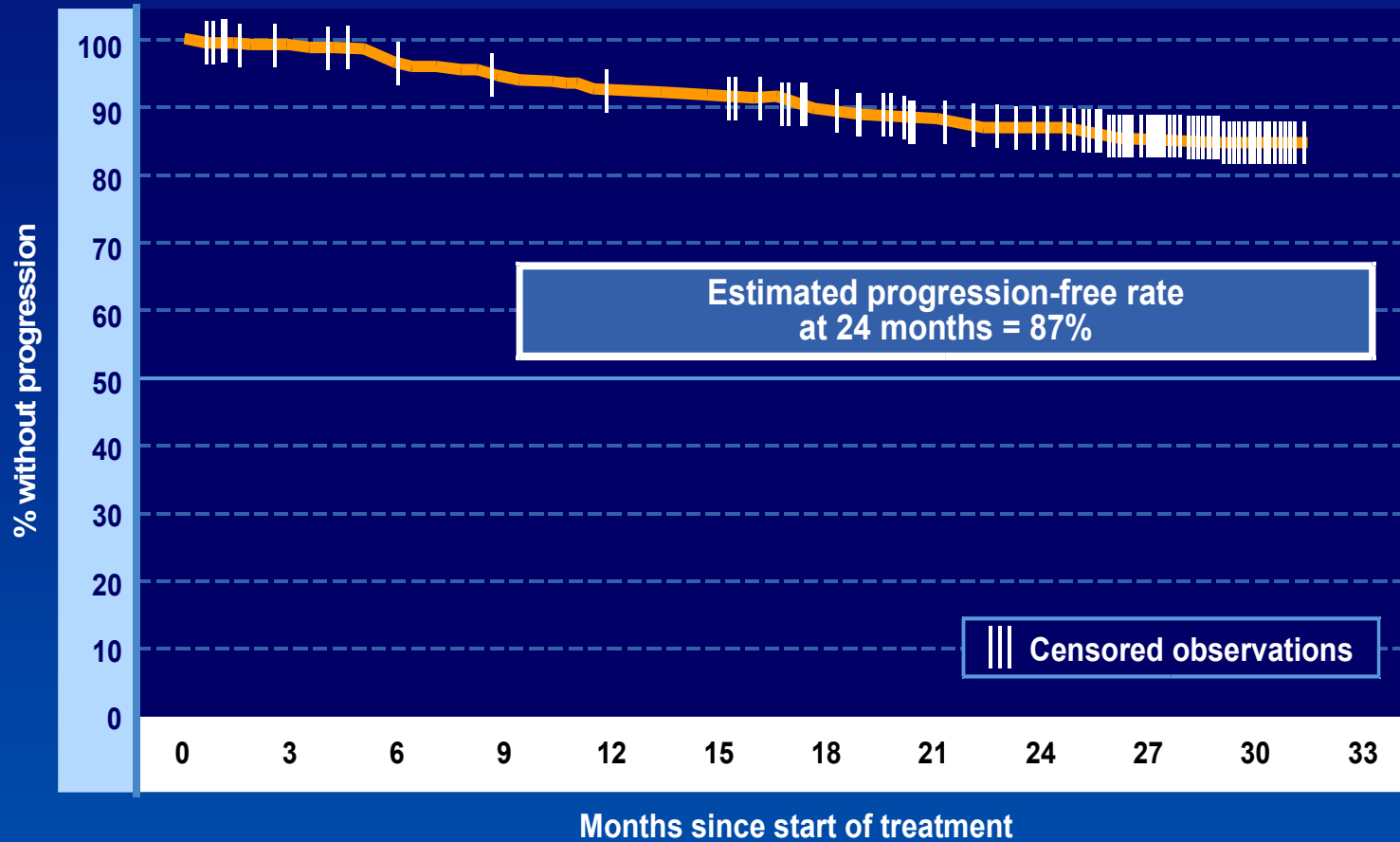
Proliferation



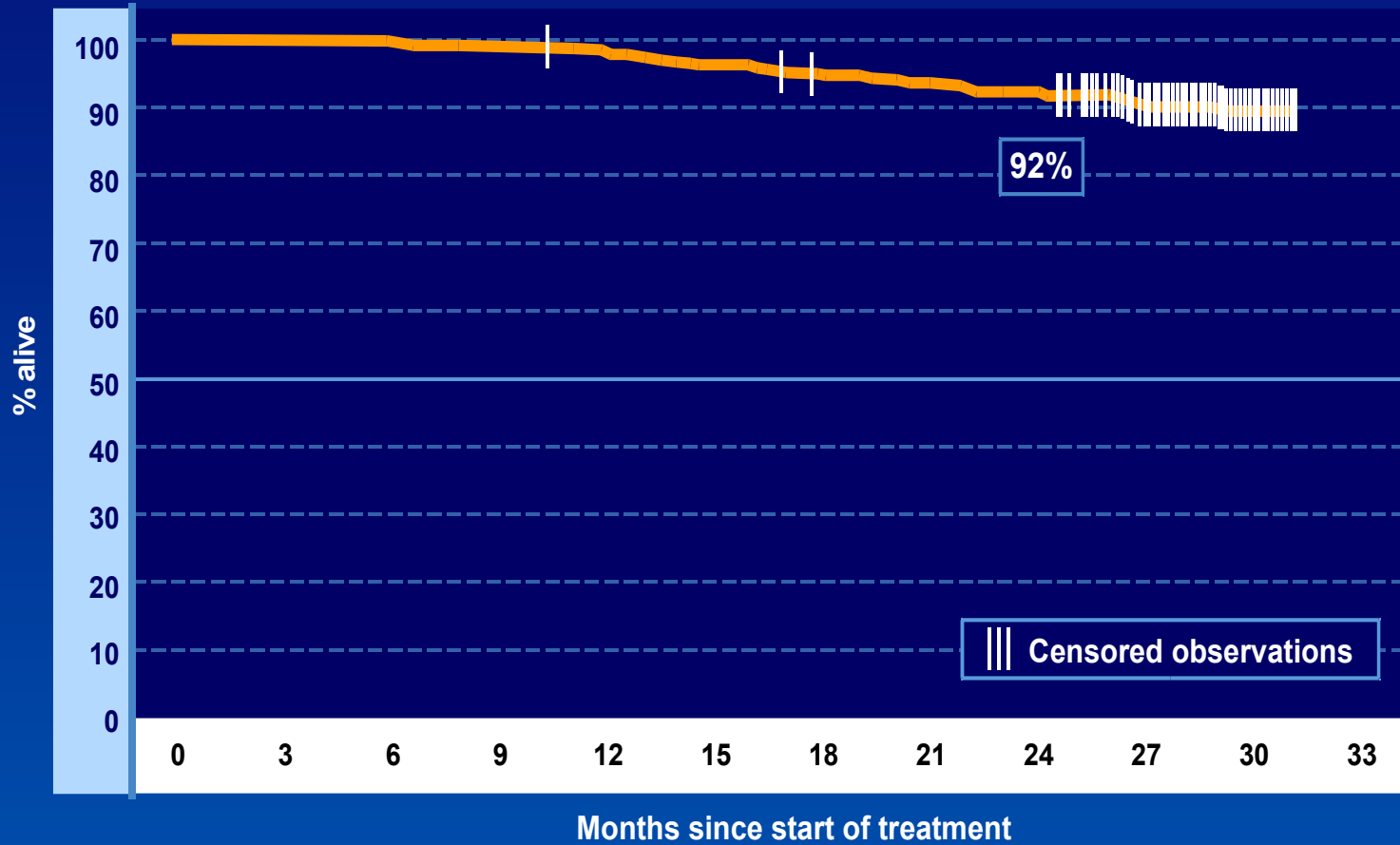
Proliferation and Cell cycle control



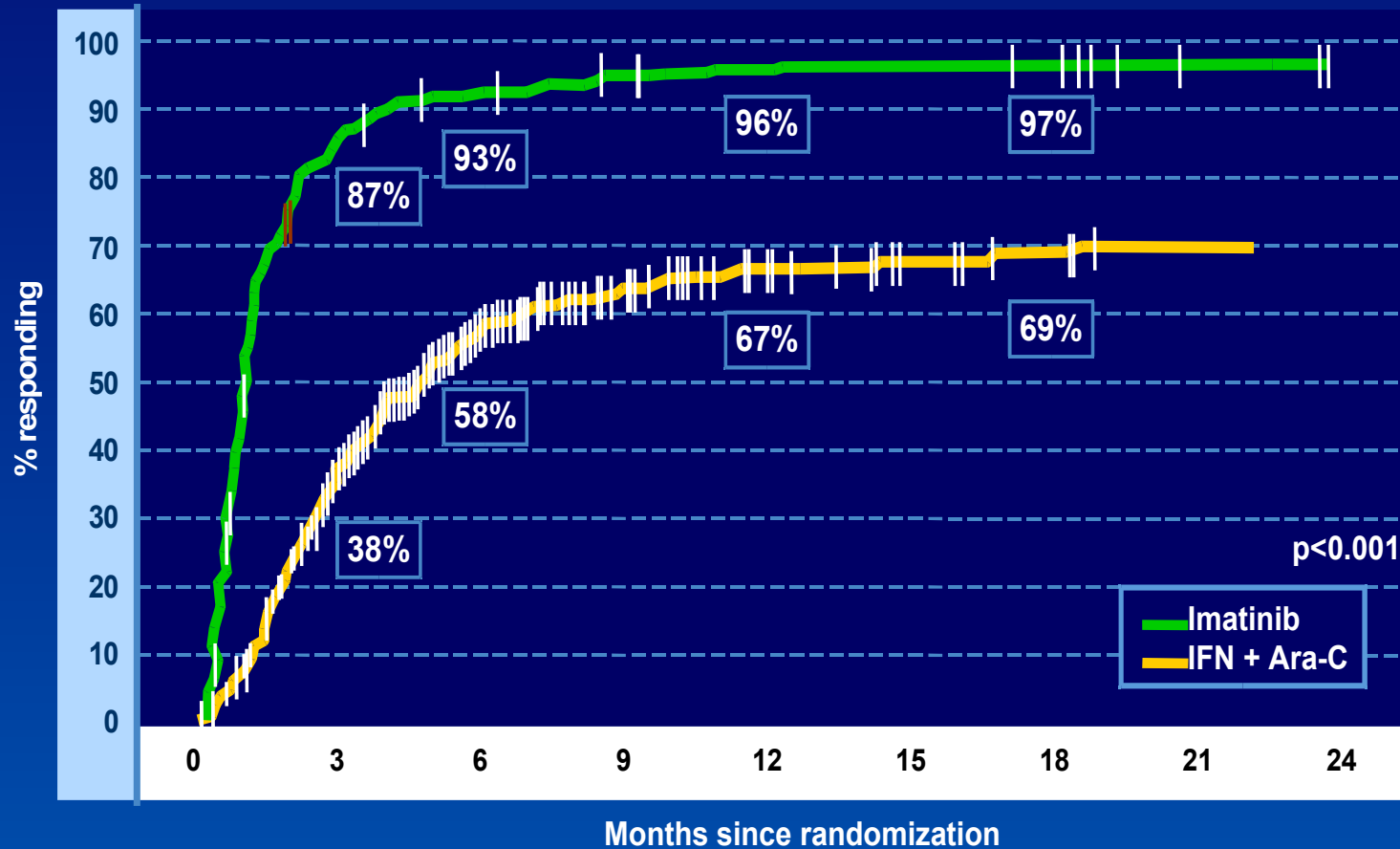
Time to Progression to Accelerated Phase or Blastic Phase



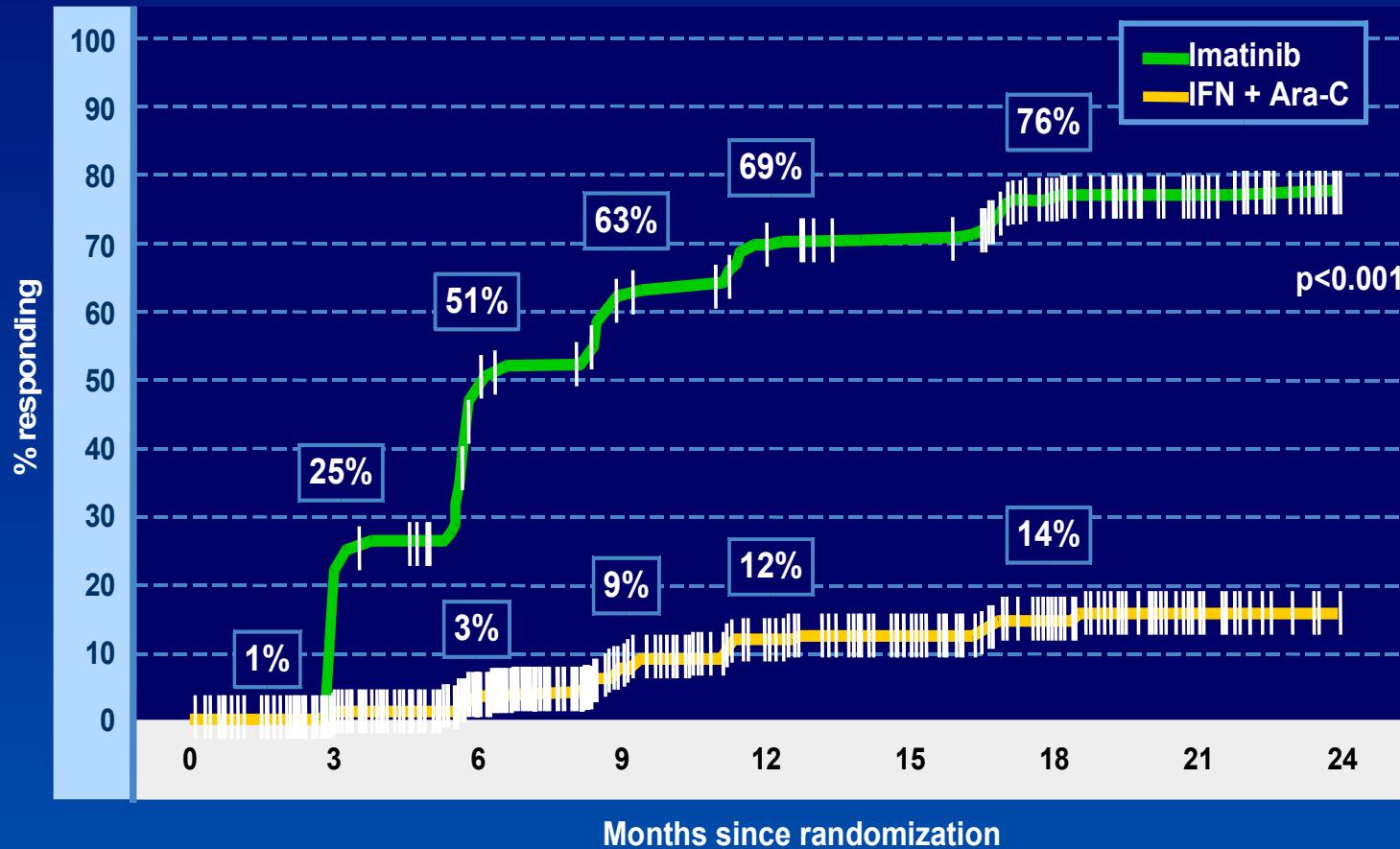
Imatinib in CML-CP Overall Survival



Complete Hematologic Responses

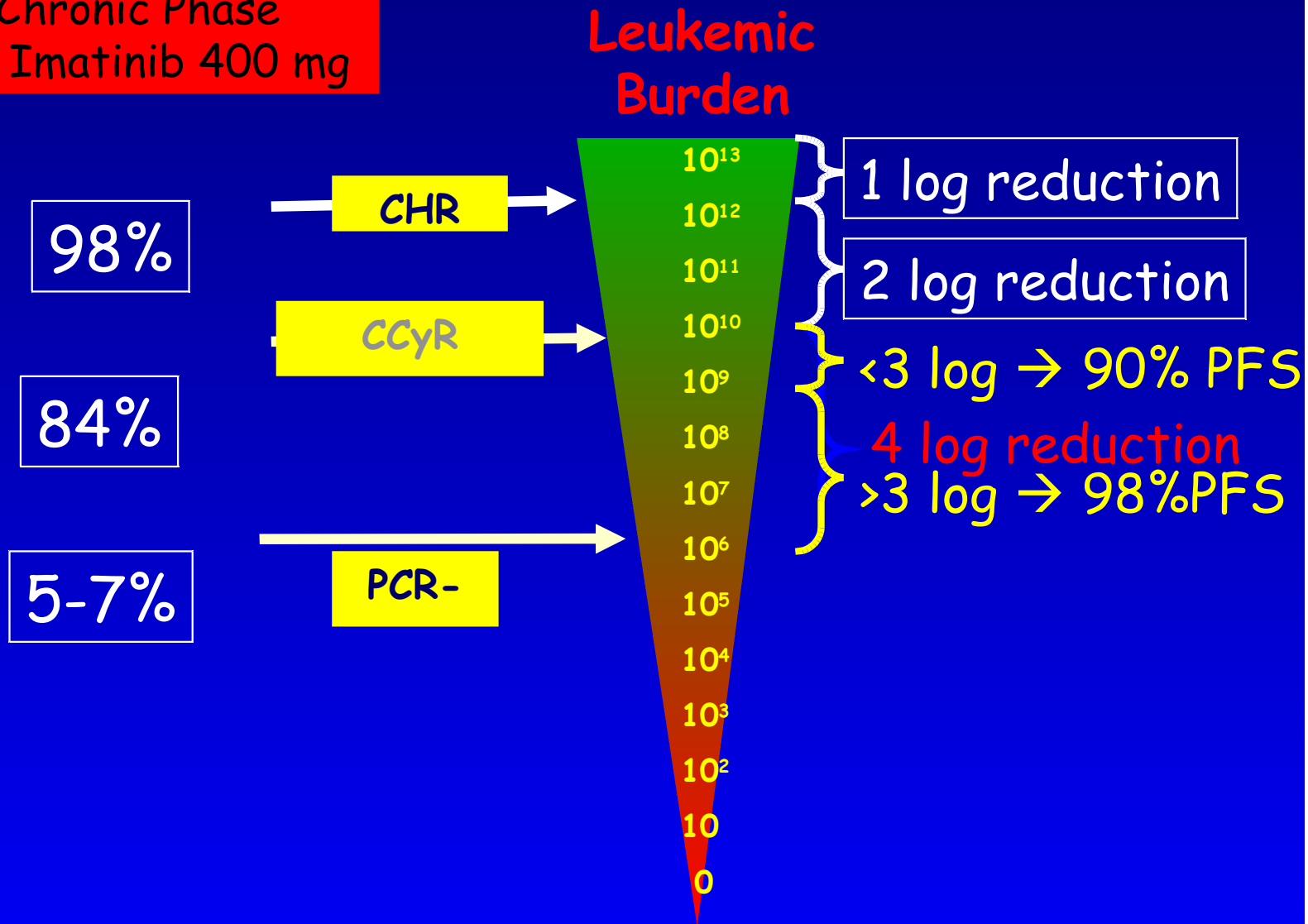


Complete Cytogenetic Responses



RESIDUAL DISEASE IN CML

CML Chronic Phase
First line Imatinib 400 mg



~80% of the cases are in CCyR but PCR-positive!





**LE NEOPLASIE
MIELOPROLIFERATIVE
CRONICHE
Ph- negative
Patogenesi
Inquadramento generale**



Epidemiologia delle Neoplasie Mieloproliferative Croniche

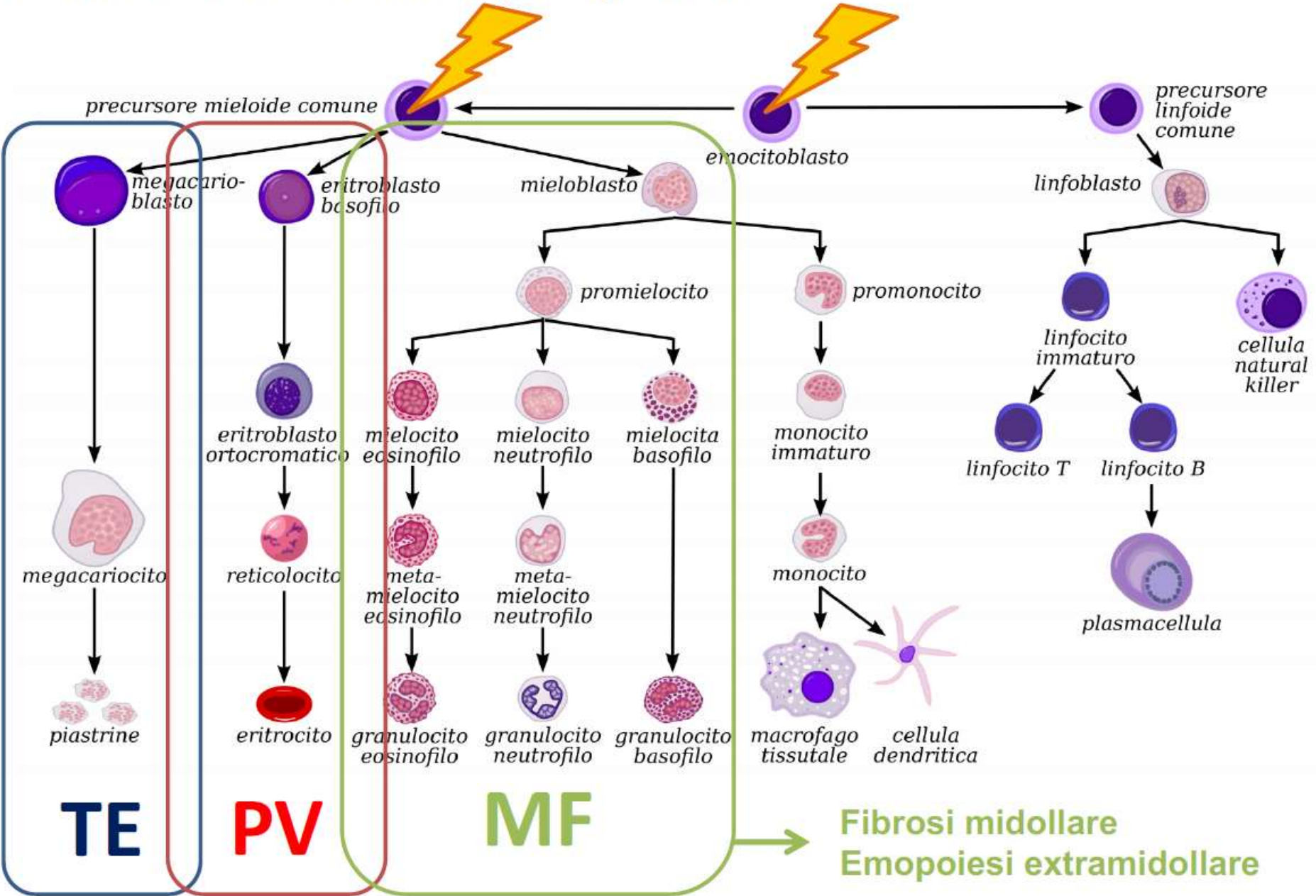
	EU Incidence* (per 100,000)	EU Prevalence (per 100,000) Rarecare	EU Prevalence (per 100,000) Orphanet	UK Prevalence (per 100,000) THIN database
MF	0.3–1.9	0.5	1–9	0.92
PV	0.6–2.8	5.5	10–50	6.05
ET	0.5–2.2	4.4	NA	6.27

Predisposizione genetica nelle NMC

	No di volte in cui aumenta il rischio di avere una NMC in un familiare di paziente con NMC rispetto alla popolazione normale			
<i>Malattia del paziente</i>	Qualunque NMC	PV	TE	MF
<i>Qualunque NMC</i>	5.6	5.7	7.4	0.9
<i>PV</i>	4.9	6	5.4	N.A.
<i>TE</i>	6.8	5,4	8.0	4.0
<i>MF</i>	2.7	N.A.	N.A.	N.A.

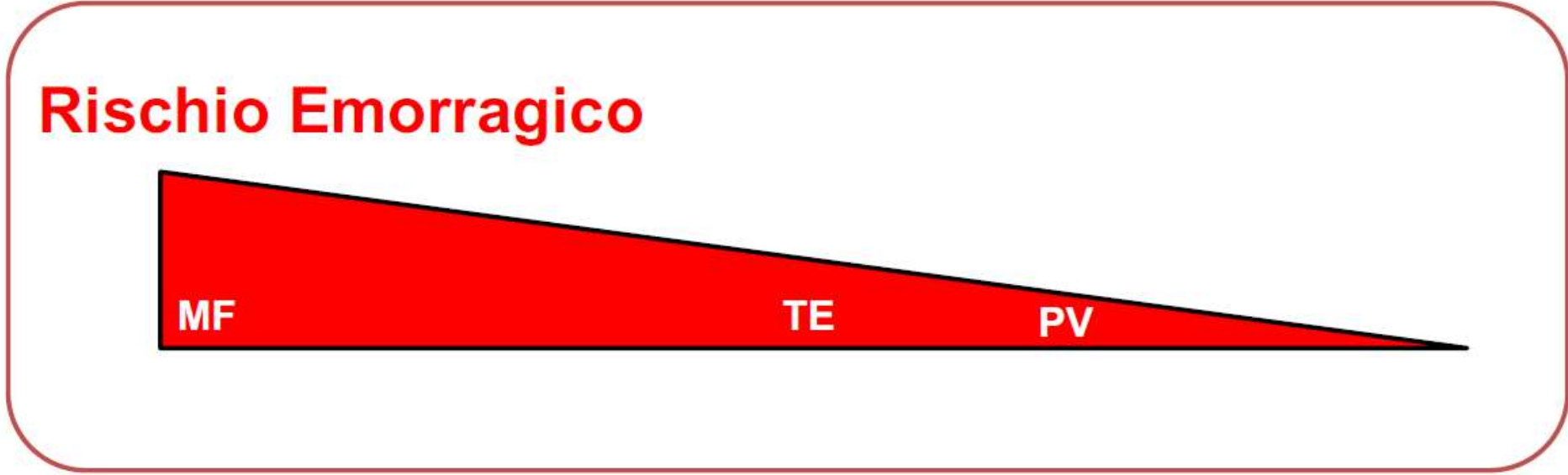
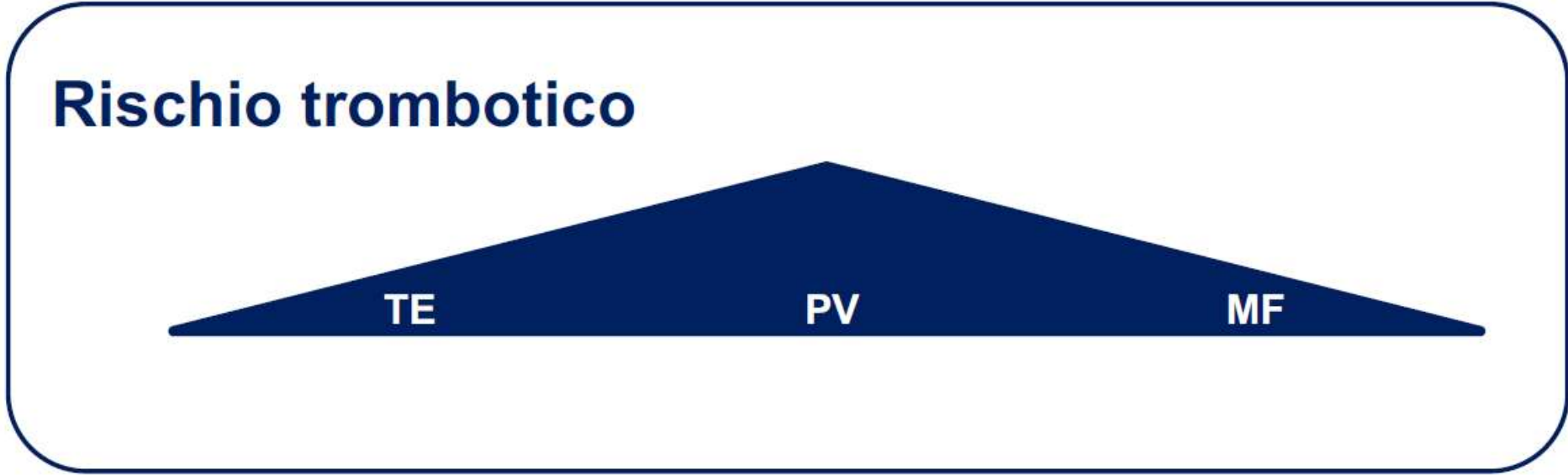
Rischio aumentato di PV, TE e PMF tra 24.577 **parenti di primo grado** di 11.039 pazienti con malattie mieloproliferative in Svezia (Registro svedese)

La mielopoiesi delle NMC deriva da espansione clonale di una cellula staminale pluripotente



Fibrosi midollare
Emopoiesi extramidollare

Tutte le NMC hanno un aumentato rischio vascolare



Patogenesi delle NMC

1. Nella maggior parte dei casi di NMC, è possibile riscontrare la presenza di alterazioni geniche.
 2. Le 3 mutazioni principali delle MPNs sono a carico dei geni: JAK2, CALR e MPL.
 - **JAK2**: tirosino-chinasi che trasduce il segnale dei fattori di crescita emopoietici (eritropoietina e trombopoietina). Mutazioni attivanti che inducono attività recettoriale costitutiva (indipendente da TPO e EPO)
 - **CALR**: proteina citoplasmatica con numerose funzioni intracellulari (in particolare, omeostasi del calcio). Le sue mutazioni attivano la via di segnale JAK-STAT analogamente a quanto avviene nelle mutazioni di JAK2 e MPL
 - **MPL**: recettore delle trombopoietina. Mutazioni attivanti che inducono attività recettoriale costitutiva (indipendente da TPO)
 3. Esistono numerose alterazioni geniche addizionale, che possono rivestire un significato prognostico (soprattutto nella mielofibrosi).
 4. L'infiammazione cronica e la sovra-produzione di citochine pro-infiammatorie rappresenta un elemento fondamentale nella patogenesi delle MPNs.
-

2005: la scoperta di JAK2V617F

Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis

CANCER CELL : APRIL 2005 · VOL. 7

Ross L. Levine,^{1,2,11} Martha Wadleigh,^{2,11} Jan Cools,⁶ Benjamin L. Ebert,^{2,8} Gerlinde Wernig,¹ Brian J.P. Huntly,¹ Titus J. Boggon,⁴ Iwona Wladarska,⁶ Jennifer J. Clark,¹ Sandra Moore,¹ Jennifer Adelsperger,¹ Sumin Koo,¹ Jeffrey C. Lee,⁸ Stacey Gabriel,⁸ Thomas Mercher,¹ Alan D'Andrea,³ Stefan Fröhling,¹ Konstanze Döhner,⁷ Peter Marynen,⁶ Peter Vandenberghe,⁶ Ruben A. Mesa,⁹ Ayalew Tefferi,⁹ James D. Griffin,² Michael J. Eck,⁴ William R. Sellers,^{2,8} Matthew Meyerson,^{2,8} Todd R. Golub,^{5,8,10} Stephanie J. Lee,^{2,*} and D. Gary Gilliland^{1,2,10,*}

Sequenziamento genico

Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders

Lancet 2005; 365: 1054-61

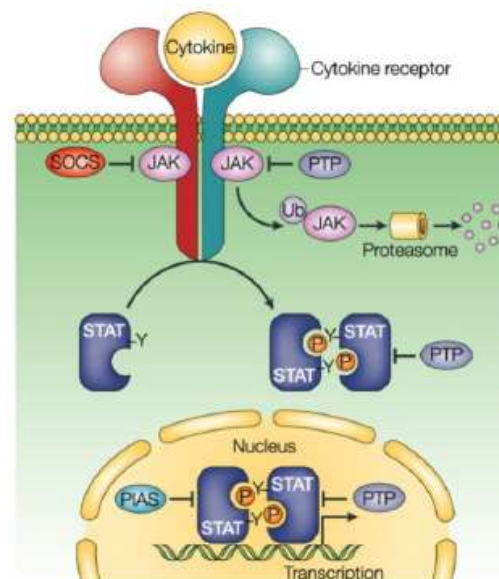
E Joanna Baxter*, Linda M Scott*, Peter J Campbell*, Clare East, Nicos Fourouclas, Soheila Swanton, George S Vassiliou, Anthony J Bench, Elaine M Boyd, Natasha Curtin, Mike A Scott, Wendy N Erber, the Cancer Genome Project†, Anthony R Green

A Gain-of-Function Mutation of JAK2 in Myeloproliferative Disorders

N Engl J Med 2005;352:1779-90.

Robert Kralovics, Ph.D., Francesco Passamonti, M.D., Andreas S. Buser, M.D., Soon-Siong Teo, B.S., Ralph Tiedt, Ph.D., Jakob R. Passweg, M.D., Andre Tichelli, M.D., Mano Cazzola, M.D., and Radek C. Skoda, M.D.

Mappatura cromosomica



Nature Reviews | Immunology

A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera

NATURE | VOL 434 | 28 APRIL 2005 |

Chloé James^{1,*}, Valérie Ugo^{1,2,3,*}, Jean-Pierre Le Couédic^{1,*}, Judith Staerk¹, François Delhommeau^{1,3}, Catherine Lacout¹, Loïc Garçon¹, Hana Raslova¹, Roland Berger⁵, Annelise Bennaceur-Griscelli^{1,6}, Jean Luc Villeval¹, Stefan N. Constantinescu¹, Nicole Casadevall¹ & William Vainchenker^{1,7}

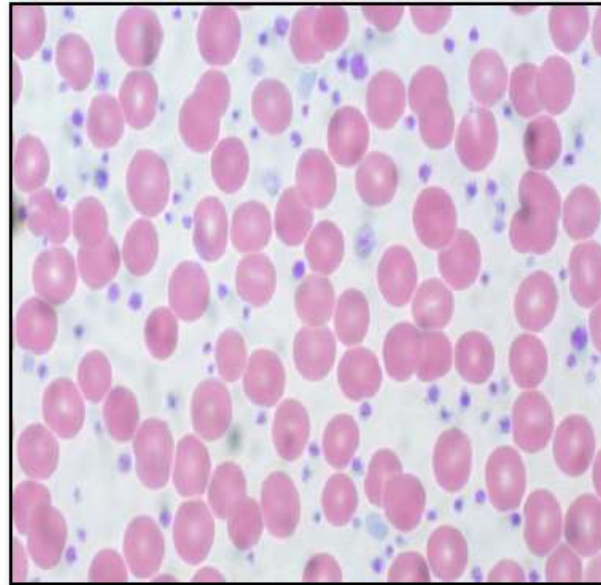
siRNA che riconosce JAK2

La mutazione JAK2V617F nelle neoplasie ematologiche

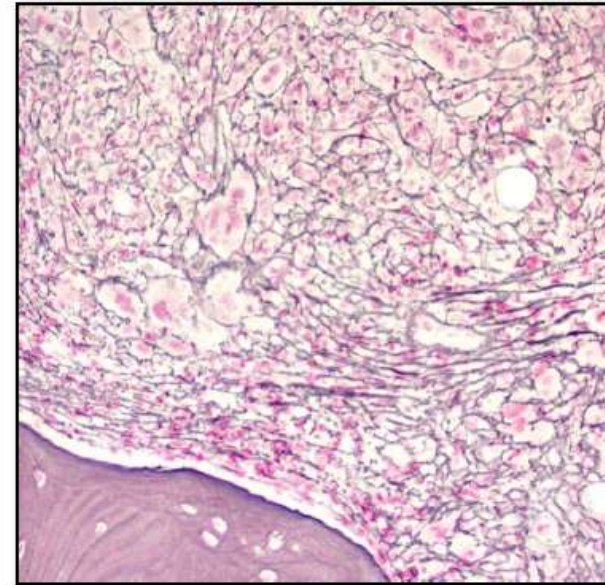
PV



TE



MF



95-97%

Esone 12 ~ 2%

50-60 %

50-60 %

Altre neoplasie ematologiche

Frequenza (%)

Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello e piastrinosi (RARS-T)

~ 50 %

Leucemia mielomonocitica cronica (CMML)

~ 5-10 %

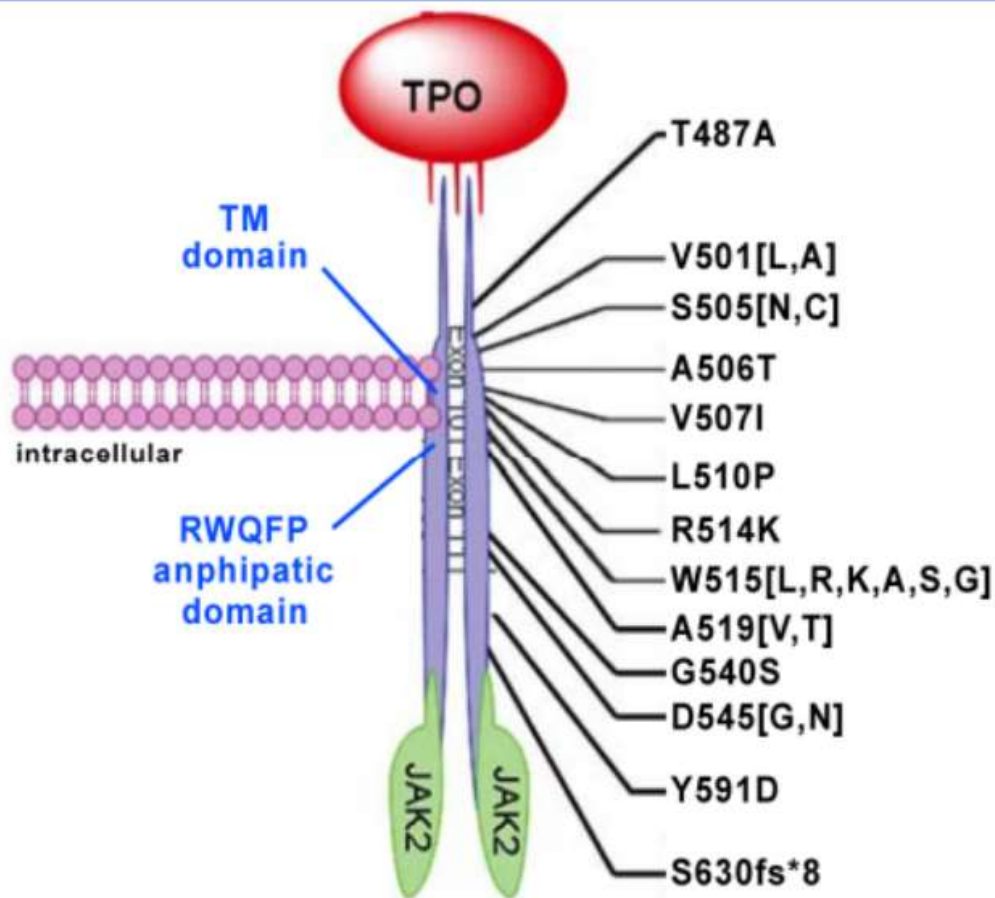
Leucemia eosinofila cronica, aCML, mastocitosi sistemica

< 5 %

Leucemia acuta mieloide

< 5 %

MPL (myeloproliferative leukemia virus oncogene)



Codifica per il recettore della trombopoietina (**TPO-R**)

Localizzato sul cromosoma 1 (locus 1q34)

Identificate numerose mutazioni puntiformi

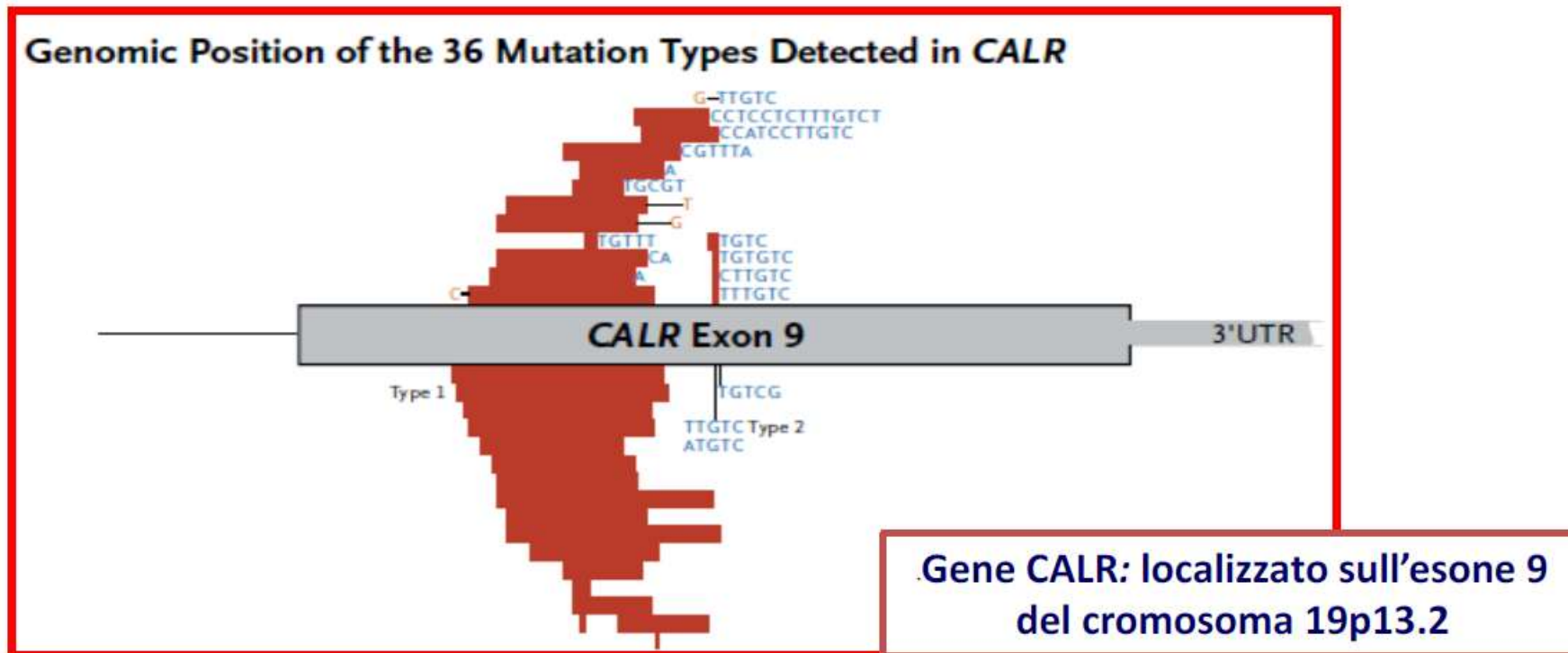
Principali: W515L/K e S505N/C

Inducono una attivazione costitutiva del pathway di JAK/STAT

- **Frequenza: 3-4% TE**
10% MF

Mutazioni di CALR nelle MPNs

Sono state identificate **36 differenti inserzioni o delezioni a carico del gene JAK2**. Tutte causano una variazione della sequenza amminoacidica della proteina inducendo un nuovo peptide C terminale nella proteina mutata. Tutte le mutazioni di CALR sono **mutualmente esclusive** con quelle di **JAK2** ed **MPL**

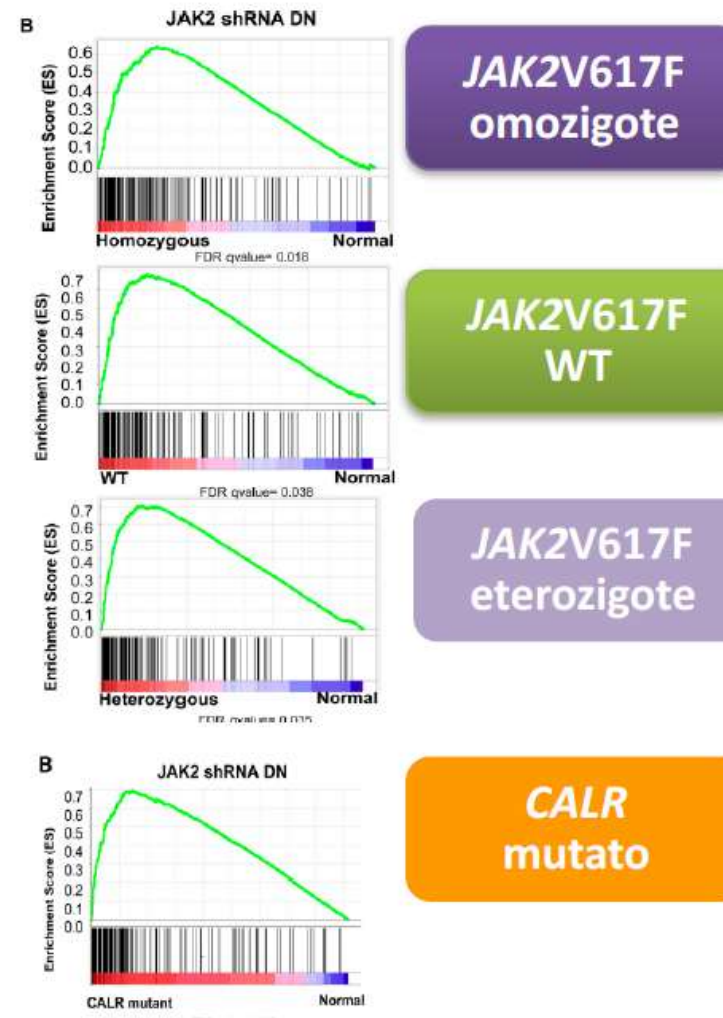
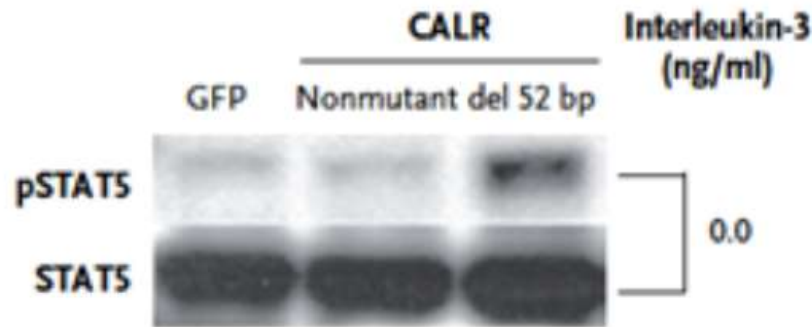


CALR è coinvolto nella via di segnale JAK-STAT

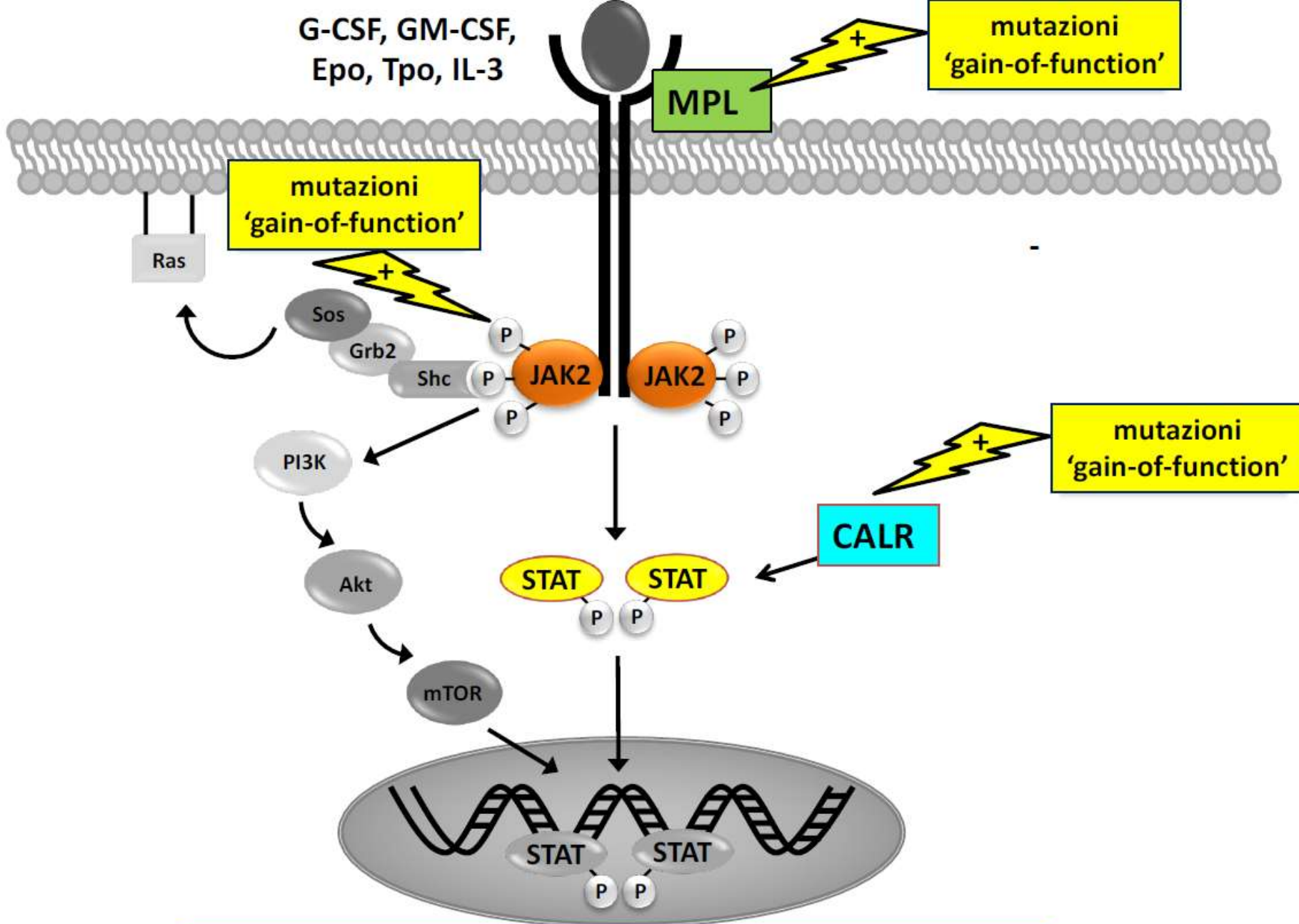
CALR è una proteina citoplasmatica

Multiple funzioni:

1. Chaperon protein (agevola il ripiegamento delle glicoproteine)
2. Legata all'omeostasi del calcio
3. Diverse attività cellulari (risposta immune, adesione cellulare, proliferazione, fagocitosi, apoptosi, ecc.)



Un profilo di espressione genica caratterizzato dall'attivazione della via di segnale di JAK2 è presente in tutti i pazienti MPN, inclusi i pazienti con mutazioni di CALR



proliferazione, differenziamento, sopravvivenza cellulare



**LE NEOPLASIE
MIELOPROLIFERATIVE
CRONICHE
PHILADELPHIA-negative**

POLICITEMIA VERA



Policitemia vera

- Neoplasia della cellula staminale emopoietica che si manifesta con espansione clonale della eritropoiesi
- L'aumento della concentrazione di emoglobina e dell'ematocrito è il parametro fondamentale per la diagnosi. Possono associarsi piastrinosi e/o leucocitosi
- L'eziopatogenesi si basa sulla mutazione del gene JAK2, una tirosino-chinasi implicata nella trasduzione del segnale della eritropoietina e della trombopoietina
- Le mutazioni puntiformi di JAK2 presenti nella PV sono:
 - V617F (presente nel 95% dei casi)
 - Esone 12 (presente nel 3-5% dei casi)
- Una diagnosi di PV in caso di negatività di mutazioni del gene JAK2 è altamente improbabile. Non sono presenti mutazioni di CALR o MPL
- La definizione "vera" serve per distinguere la malattia neoplastica dalle "Poliglobulie secondarie", nelle quali l'aumento dei globuli rossi riconosce cause diverse.

Epidemiologia della PV

	EU Incidenza* (per 100,000)	EU Prevalenza (per 100,000) Rarecare	EU Prevalenza (per 100,000) Orphanet	UK Prevalenza (per 100,000) THIN database
MF	0.3–1.9	0.5	1–9	0.92
PV	0.6–2.8	5.5	10–50	6.05
TE	0.5–2.2	4.4	NA	6.27

I dati epidemiologici di TE, PV ed MF sono scarsi ed in particolar modo i dati sulla prevalenza. Inoltre vi è un'ampia variabilità sia nella stima della prevalenza che della incidenza delle MPNs tra i vari database europei, cosa che limita fortemente la ricerca epidemiologica

Policitemia vera- criteri diagnostici (WHO 2016)

Criteri maggiori	
	1. Hb > 16,5 g/dl nel maschio e > 16 g/dl nella femmina o altra evidenza di aumento del volume totale eritrocitario (Hct)
	2. BM con iperplasia trilineare
	2. Dimostrazione di un marcatore molecolare (mutazione V617F o dell'esone 12 del gene JAK2)
Criteri minori	
	1. Eritropoietina sierica ridotta

Devono essere presenti:

- Tutti e 3 i criteri maggiori o
- almeno 2 criteri maggiori e il criterio minore

Pseudopoliglobulia

- **EMOCONCENTRAZIONE SECONDARIA** (a disidratazione: diarrea, sudorazione profusa, vomito, diuretici, etanolo)
- **IPERTENSIONE**
- **PRE-ECLAMPSIA**
- **FEOCROMOCITOMA**

Secondaria a RIDUZIONE DEL VOLUME PLASMATICO

Diagnosi differenziale delle eritrocitosi

Tipo di poliglobulia	Meccanismo	Cause	pO2	EPO	JAK2
Pseudo-poliglobulia	riduzione del volume plasmatico	vomito prolungato ustioni febbre prolungata uso inappropriato di diuretici inadeguata assunzione di liquidi	normale	normale	non mutato
Poliglobulia secondaria	calo PO2 arteriosa	deficit respiratorio restrittivo/ostruttivo tabagismo, apnee notturne cardiopatie con shunt destro-sinistro	ridotta	aumentata	non mutato
Poliglobulia paraneoplastica	Produzione di sostanze EPO-simili	carcinoma/cisti renali epatocarcinoma, fibromi uterini meningiomi, altri tumori	normale	aumentata	non mutato
Policitemia Vera	Neoplasia cellula staminale emopoietica	mutazione acquisita del gene JAK2, che rende l'eritrone indipendente dall'EPO	normale	ridotta	mutato

Iter diagnostico-strumentale

- **Emocromo completo (esame morfologico dello striscio)**
- **Prove di funzionalità respiratoria, Saturazione arteriosa di O₂, RX torace**
- **Test funzionalità renale**
- **Ecografia addome**
- **Eritropoietina sierica**

- ***Ricerca mutazione JAK2 (V617F ed esone 12)***

- **Biopsia osteomidollare con Cariotipo**

Presentazione clinica della PV

1. Per caso (esame di routine)

2. Con sintomi “minori”

- Rubeosi, iniezione congiuntivale, ipertensione, epato/splenomegalia
- Eritromelalgia, prurito, gastrite, parestesie, cefalea, acufeni, disturbi visus, astenia, perdita peso, sintomi da iperuricemia

3. Con sintomi “maggiori”

- Trombosi (arteriose, venose profonde, SNC, vasi retinici, S. Budd-Chiari, vasi mesenterici)
- Emorragie

Eritromelalgia nella PV





PV

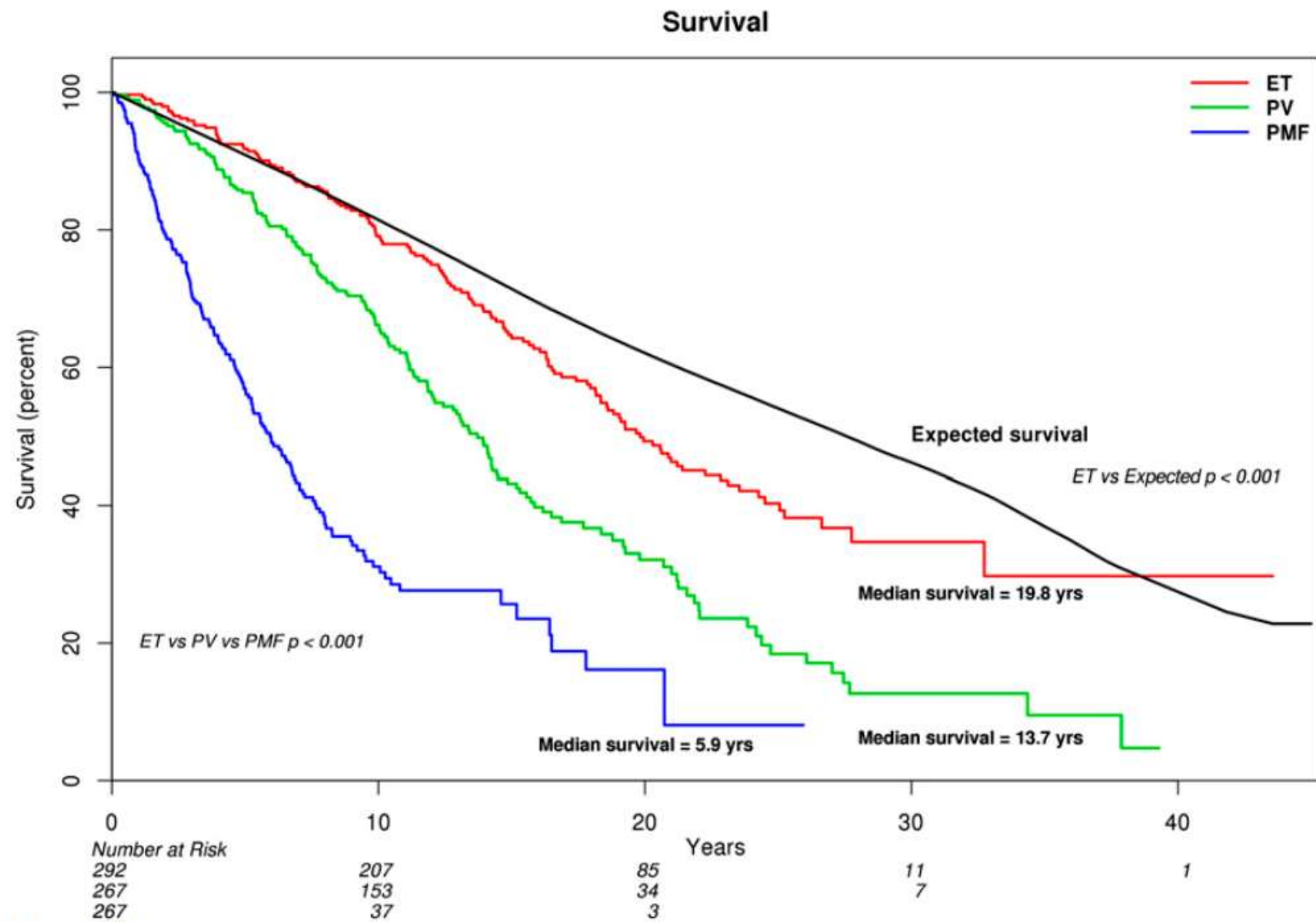


PV: principi di terapia

La terapia della PV è finalizzata al controllo della poliglobulia, della piastrinosi e della leucocitosi al fine di ridurre il rischio trombotico senza aumentare il rischio di progressione in fase mielofibrotica o blastica.

- **Eritrocitosi secondarie:**
 - Identificazione ed eventuale correzione della causa
 - Salassoterapia (target ematocrito: 47-48%)
- **Policitemia vera:**
 - Salassoterapia (target ematocrito: 45%) + Aspirina a basse dosi
 - Terapia citoriduttiva (idrossiurea, busulfano) nei pazienti ad alto rischio trombotico
 - Interferone α (sperimentale)

La sopravvivenza nella PV è ridotta rispetto alla popolazione sana





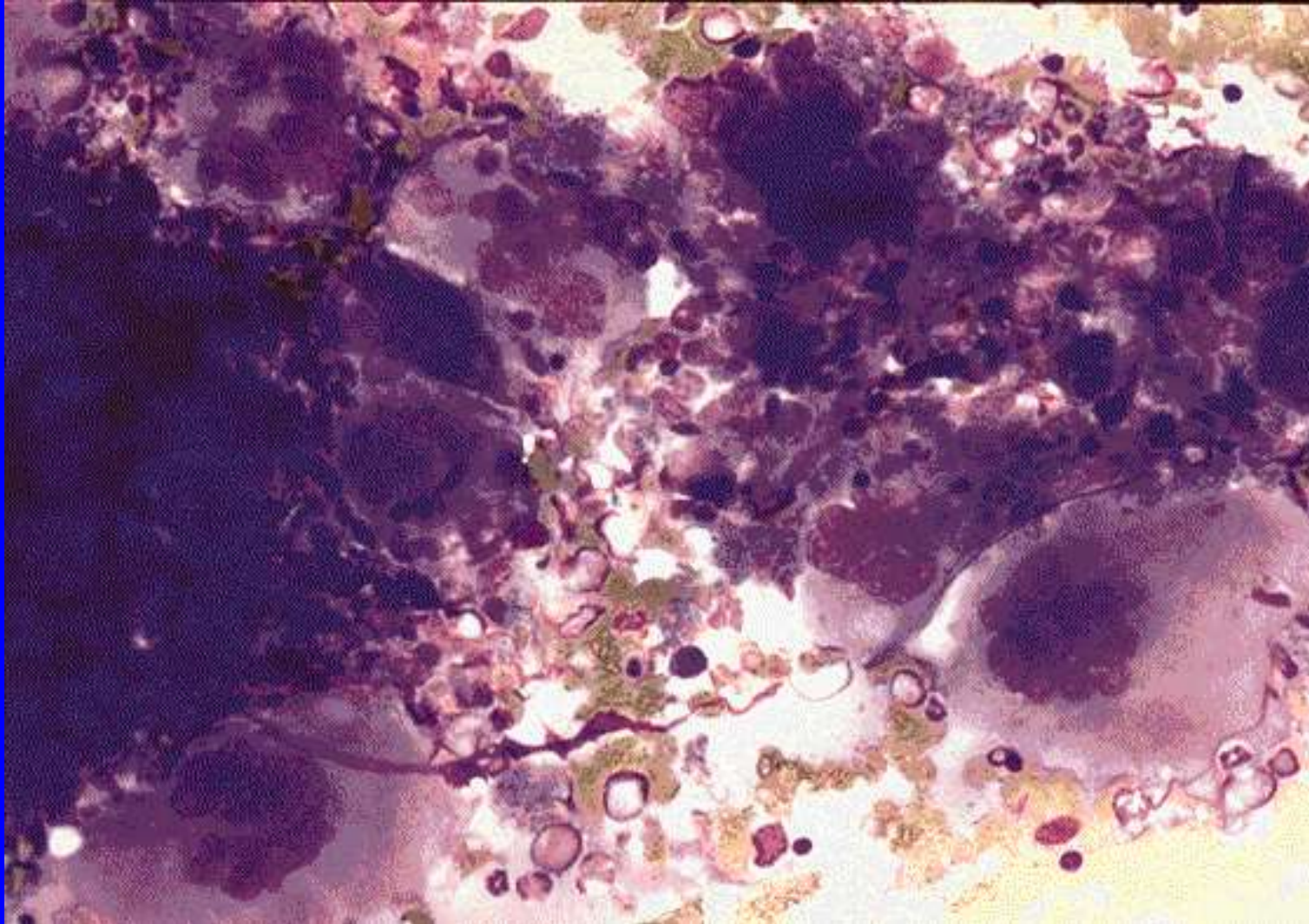
***LE NEOPLASIE
MIELOPROLIFERATIVE
CRONICHE
PHILADELPHIA-negative***

TROMBOCITEMIA ESSENZIALE



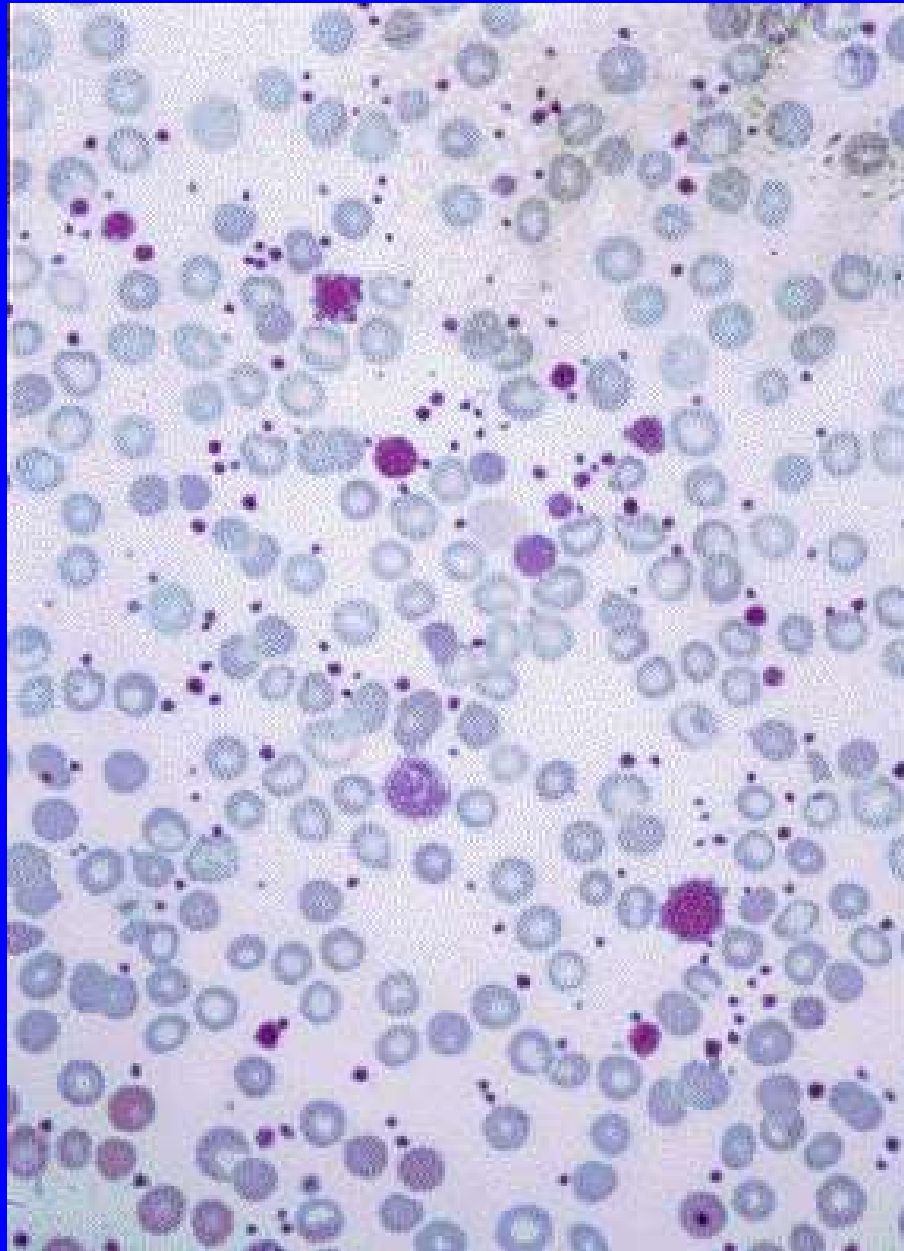
TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

- **CONDIVIDE LE MEDESIME BASI MOLECOLARI DELLA PV (MUTAZIONI JAK-2), MA NON IN TUTTI I CASI**
- **ESPANSIONE PRIMARIA DELLA PIASTRINOPOIESI**
- **DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON TROMBOCITOSI SECONDARIE**
- **DISTURBI DELLA MICROCIRCOLAZIONE E COMPLICAZIONI CARDIOVASCOLARI TROMBOTICHE SIMILI A QUELLE DELLA PV**
- **ASPIRINA E FARMACI ANTIAGGREGANTI**
- **FARMACI CITOTOSSICI, INTERFERON, ANAGRELIDE**
- **PROGRESSIONE A MIELOFIBROSI**
- **TRASFORMAZIONE IN LEUCEMIA ACUTA (20-30%)**



TP





TP



Trombocitemia Essenziale - criteri diagnostici (WHO 2016)

Criteri maggiori	
	<ul style="list-style-type: none">• Conta piastrinica persistentemente $\geq 450 \times 10^9/L$
	<ul style="list-style-type: none">• Biopsia ossea: proliferazione megacariocitaria con elementi maturi e di grandi dimensioni Non significativo eccesso di precursori granulocitari o eritroidi
	<ul style="list-style-type: none">• Esclusione di criteri WHO per diagnosi di Policitemia Vera, Mielofibrosi, Leucemia mieloide cronica, Mielodisplasia o altre neoplasie mieloidi
	<ul style="list-style-type: none">• Dimostrazione della mutazione JAK2V617F, MPL o CALR o di altri markers molecolari clonali
Criteri minori	
	<ul style="list-style-type: none">• Presenza di altri markers clonali, esclusione di piastrinosi reattiva

Devono essere soddisfatti tutti i criteri maggiori o i primi 3 maggiori + il criterio minore

Cause di piastrinosi secondaria

- Anemia Fe-carenziale
- Anemie emolitiche
- Anemie Post-emorragiche
- In corso di malattie infiammatorie croniche/ Collagenopatie
- Neoplasie
- Infezioni
- Correzione di carenza di vit. B12/ acido folico
- Dopo interventi chirurgici
- Dopo abuso di etanolo
- Post-splenectomia/ agenesia splenica
- Sforzo fisico intenso

TROMBOCITOSI “elevate” SECONDARIE

- **31% Infezioni**
- **19% Interv. chirurgici maggiori**
- **14% Neoplasie**
- **14% Post-traumatiche**
- **19% Post-splenectomia**
- **9% M. infiammatorie croniche**
- **6% Post-emorragiche**

La causa più frequente delle piastrinosi lievi è la carenza marziale

Iter diagnostico-strumentale della TE

- Emocromo completo (esame morfologico dello striscio)
 - Indici di flogosi
 - Bilancio marziale completo, vitamina B12 e folati
 - LDH
 - Test funzionalità epatica e renale
 - Ecografia addome

 - *Ricerca mutazione JAK2 (solo V617F), CALR e MPL*
 - *Se concomita leucocitosi, valutare esecuzione di ricerca trascritto Bcr-abl*

 - Biopsia osteomidollare con Cariotipo
-

Presentazione clinica della TE

1. Per caso (esame di routine)

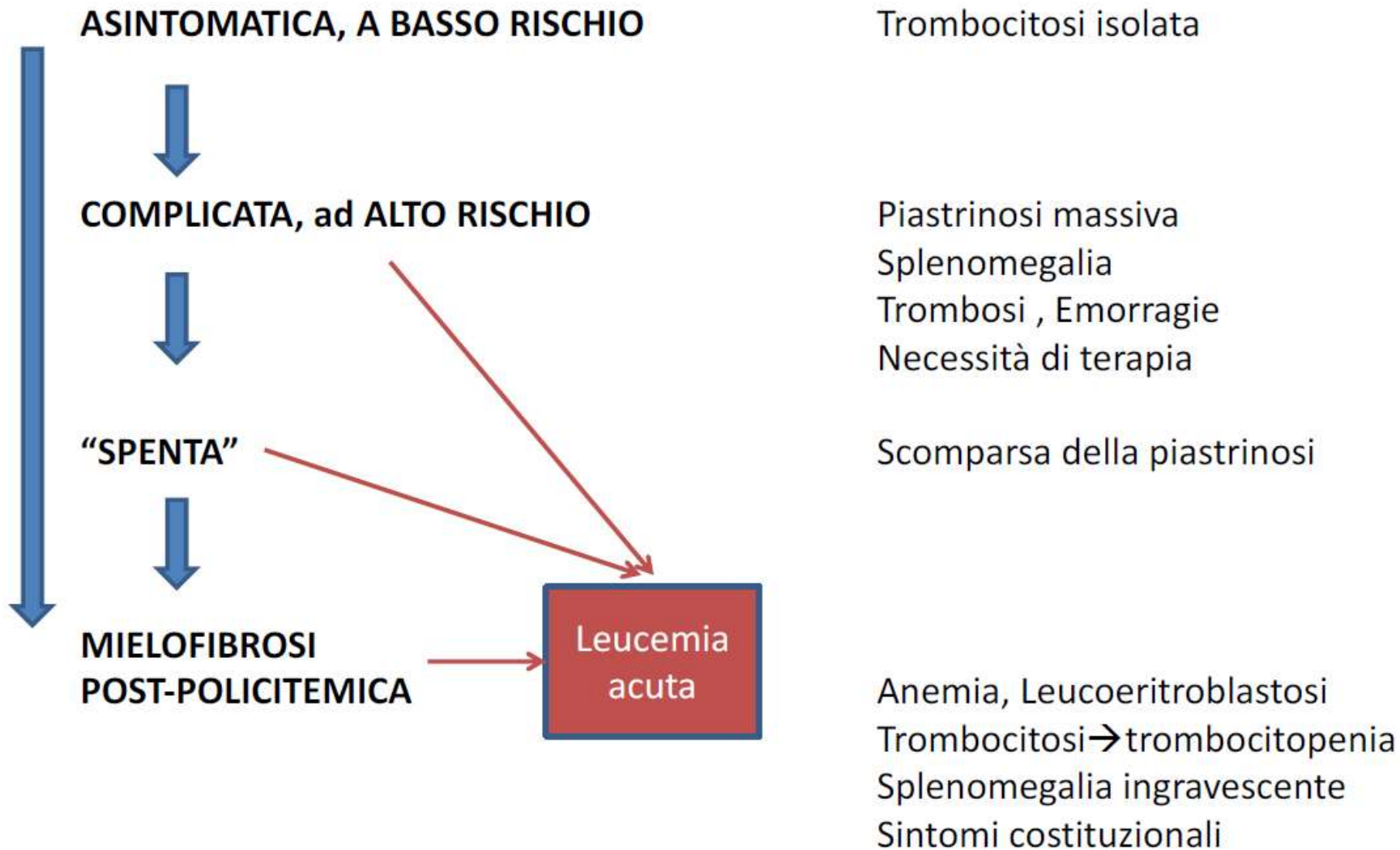
2. Con sintomi “minori”

- Acufeni, scotomi scintillanti, acroparestesie, eritromelalgia, vertigini e cefalea (sintomi minori)
- epato/splenomegalia

3. Con sintomi “maggiori”

- Trombosi (arteriose, venose profonde, SNC, vasi retinici, S. Budd-Chiari, vasi mesenterici)
- Emorragie

Decorso ed evoluzione della TE

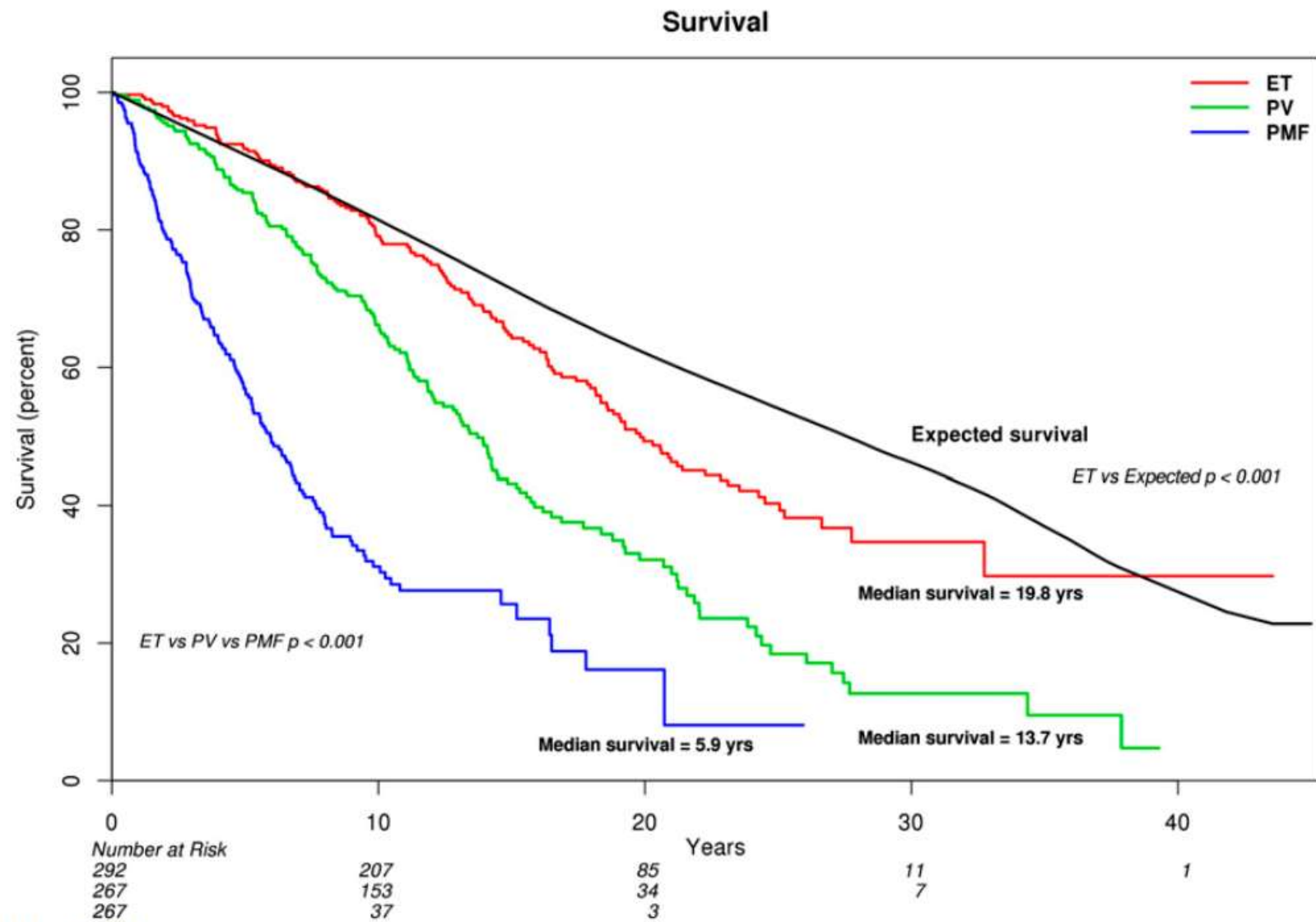


TE: principi di terapia

La terapia della TE è finalizzata al controllo della piastrinosi al fine di ridurre il rischio trombotico nel paziente ad alto rischio senza aumentare il rischio di progressione in fase mielofibrotica o blastica.

- **Piastrinosi secondarie:**
 - Non necessitano di alcuna terapia
- **Trombocitemia Essenziale:**
 - Sola osservazione
 - Aspirina a basse dosi
 - Terapia citoriduttiva (idrossiurea, anagrelide, busulfano)
 - Interferone α

La sopravvivenza nella PV è ridotta rispetto alla popolazione sana





**LE NEOPLASIE
MIELOPROLIFERATIVE
CRONICHE
PHILADELPHIA-negative**

MIELOFIBROSI PRIMARIA



Epidemiologia delle MF

	EU Incidence* (per 100,000)	EU Prevalence (per 100,000) Rarecare	EU Prevalence (per 100,000) Orphanet	UK Prevalence (per 100,000) THIN database
MF	0.3–1.9	0.5	1–9	0.92
PV	0.6–2.8	5.5	10–50	6.05
ET	0.5–2.2	4.4	NA	6.27

La incidenza della MF è verosimilmente sottostimata, perchè l'approccio diagnostico è stato spesso in passato trascurato a causa della mancanza di risorse terapeutiche efficaci

Mielofibrosi Primaria - criteri diagnostici (WHO2016)

	Mielofibrosi Primaria
Criteri maggiori	
	Diagnosi istologica: atipica proliferazione dei megacariociti accompagnata da aumento delle fibre reticoliniche o da fibrosi conclamata (g2-3)
	Dimostrazione di un marcatore molecolare (JAK2V617F, MPL, CALR) o non evidenza di fibrosi midollare reattiva
	Assenza di criteri compatibili con diagnosi di Leucemia Mieloide Cronica, Policitemia vera, Trombocitemia essenziale, Mielodisplasia o altre neoplasie mieloidi
Criteri minori	
	Leucocitosi oltre gli 11.000/mmc
	Leuco-eritroblastosi periferica
	Anemia
	Splenomegalia palpabile
	Aumentato LDH sierico

Devono essere soddisfatti tutti i criteri maggiori ed almeno uno minore

Patologie associate a fibrosi midollare

Non neoplastiche

- Infezioni (TBC)
- Osteodistrofiarenale
- Disordini paratiroidi
- LES, Sclerodermia
- Esposizione a Rx
- Osteopetrosi
- M. Paget
- M. Gaucher

Neoplastiche

- PV, TE, LMC, MF
- Leuc. cell. capellute
- Alcune mielodisplasie
- LAM-M7
- Mastocitosi sistemica
- Linfoma di Hodgkin
- Linfoma non-Hodgkin
- Carcinomi metastatizzanti

Presentazione clinica della MF

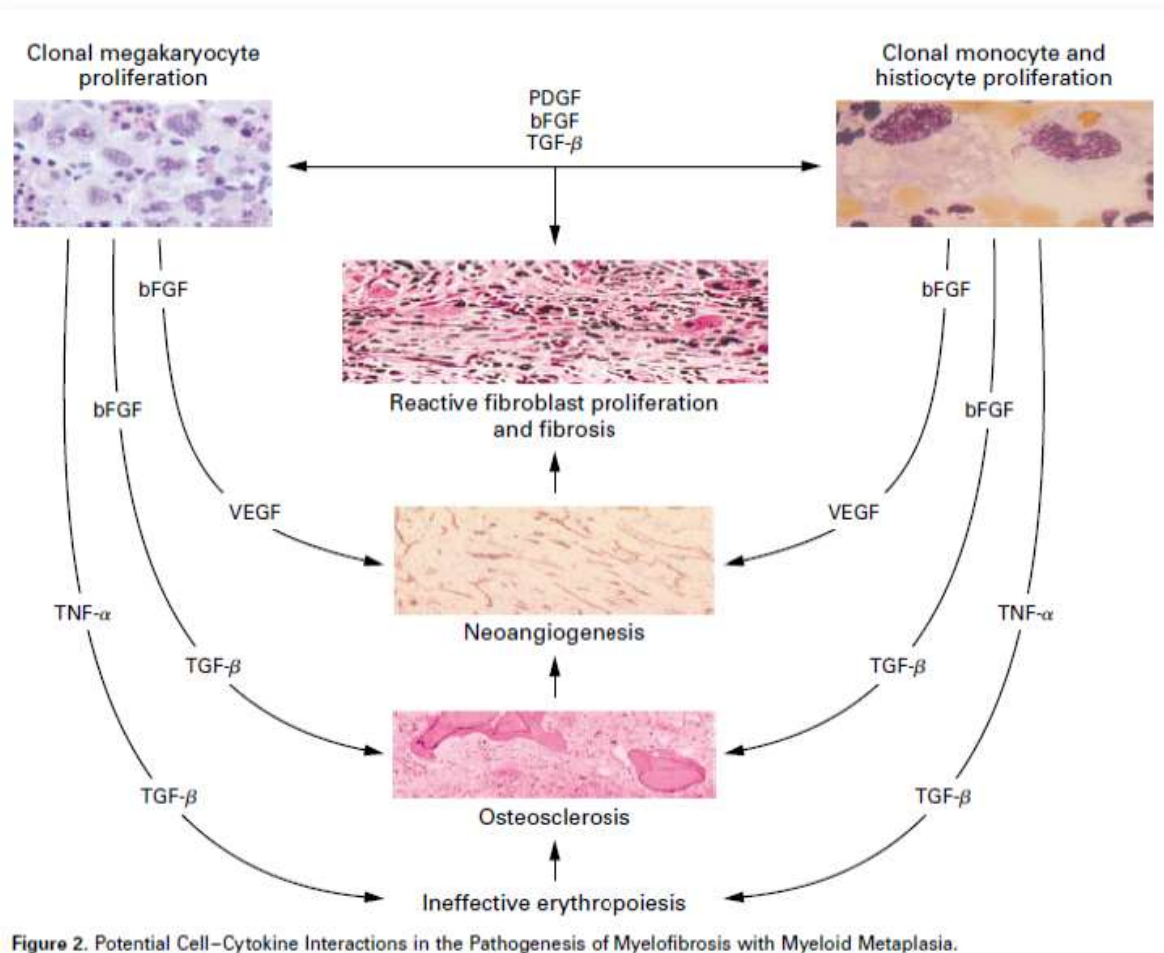
- Febbricola
- Perdita peso
- Sudorazioni notturne
- Dolori osteoarticolari
- Astenia

- Pallore
- Petecchie/ecchimosi

- Splenomegalia
- Epatomegalia
- Sintomi da ingombro addominale splenico
- Ipertensione portale, ascite

- Ipertensione polmonare

I livelli di citochine correlano con la fibrosi nella MF



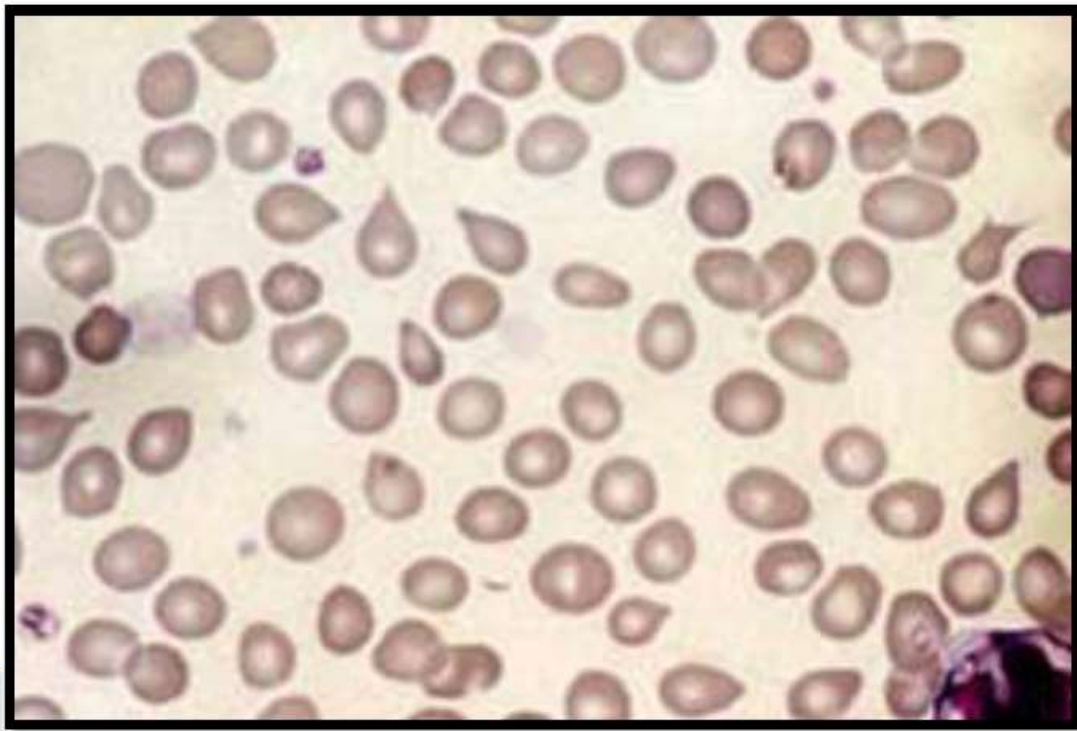
- le citochine pro-infiammatorie sono prodotte da cellule clonali neoplastiche (MK e monociti)

- attivano la proliferazione dei fibroblasti, che causano la fibrosi midollare

- Livelli aumentati di PDGF, bFGF, TGF-beta e VEGF sono coinvolti nei processi di fibrogenesi e angiogenesi della MF

Iter diagnostico-strumentale della MF

1. Emocromo completo
 - Anemia (da eritropoiesi inefficace; emolisi; da emorragie gastrointestinali e da varici; emodiluizione)
 - Piastrinopenia/piastrinosi, con difetti funzionali
 - Leucocitosi/leucopenia
2. esame morfologico dello striscio:
 - Leucoeritroblastosi periferica con dacriociti
3. LDH aumentato
4. Test funzionalità epatica e renale, uricemia
5. Aumento di cellule CD34+ e progenitori in circolo
6. Ecografia addome (valutazione epato-splenomegalia)
7. Ricerca mutazione JAK2 (solo V617F), CALR e MPL
 - Se concomita leucocitosi, valutare esecuzione di ricerca trascritto Bcr-abl
8. Biopsia osteomidollare con Cariotipo
9. ECOcardiogramma (ipertensione polmonare?)



Paziente con MF all'esordio

La splenomegalia: dimensioni del problema e impatto clinico e sulla qualità di vita

- Splenomegalia: >80% dei pazienti
- Il 60-80% dei pazienti con MF presenta sintomi correlati alla splenomegalia (fastidio/dolore addominale, senso di sazietà precoce)
- Possibili complicanze: infarto splenico, ipertensione portale → sanguinamento varici esofagee
- La splenomegalia può causare (o esacerbare) citopenie
- La splenomegalia può causare ritardo dell'*engrafment* in caso di trapianto di cellule staminali

IPSS (*International Prognostic Scoring System*): classificazione prognostica alla diagnosi di PMF¹

Fattori di rischio

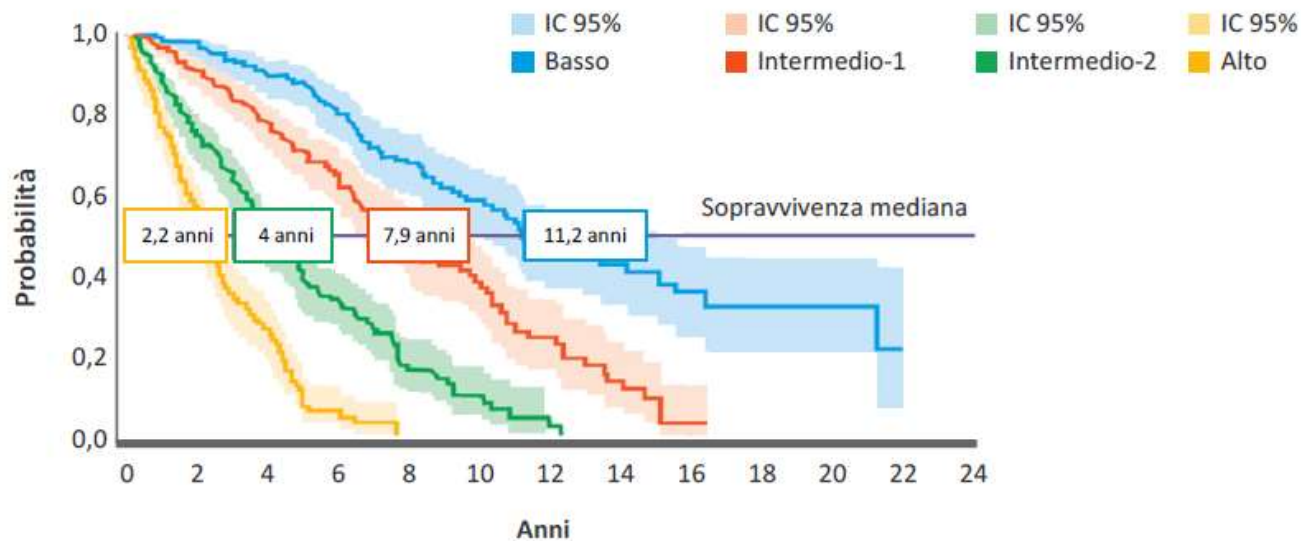
(Ogni fattore di rischio vale 1 punto)

1. Età >65 anni
2. Sintomi costituzionali*
3. Livelli di emoglobina <10 g/dL
4. Conta leucocitaria >25X10⁹/L
5. Blasti periferici circolanti ≥1%

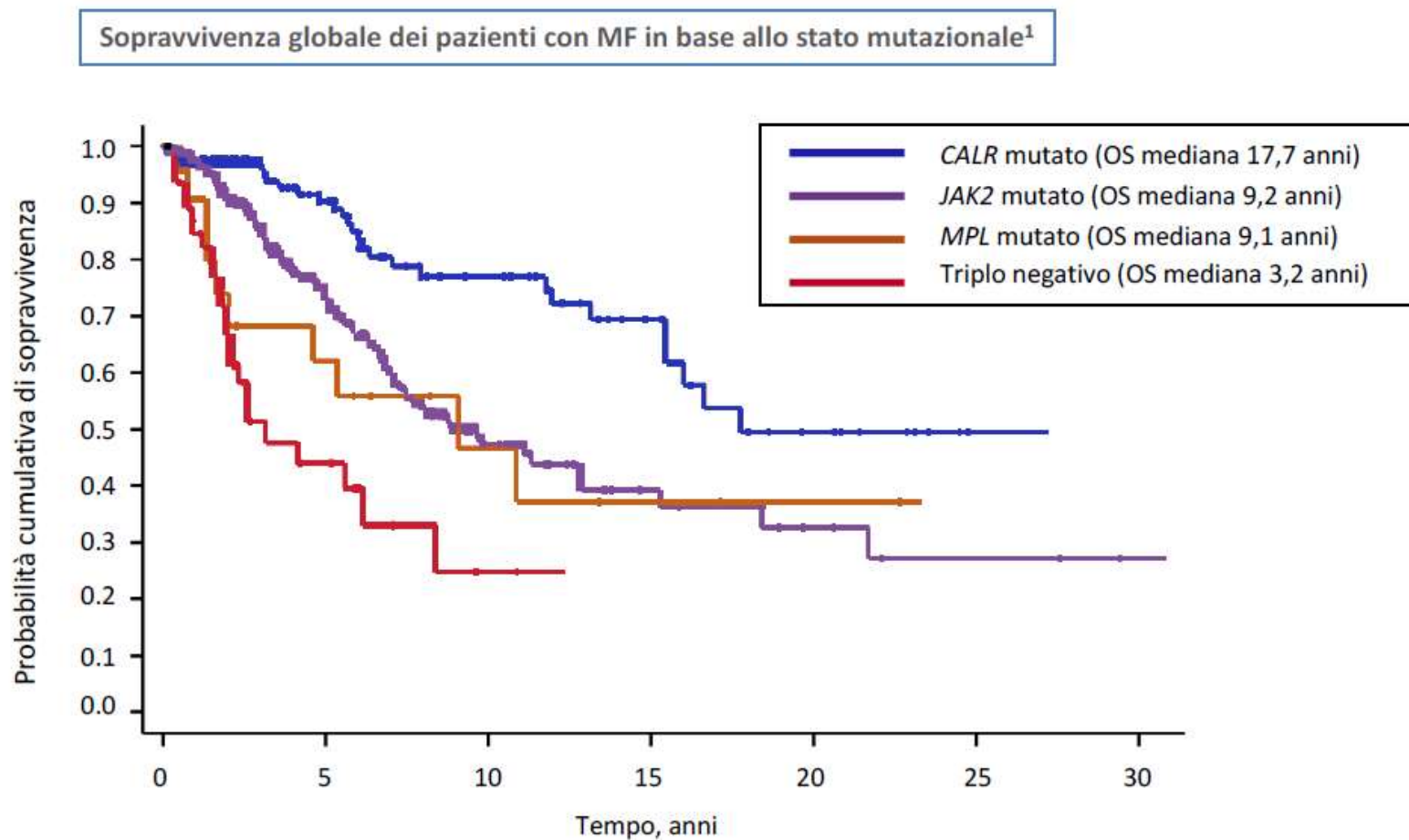
* Febbre, perdita di peso e sudorazioni notturne



Categorie di rischio	Punteggio
Rischio basso	0
Rischio intermedio-1	1
Rischio intermedio-2	2
Rischio alto	≥3



Effetto delle mutazioni sulla prognosi dei pazienti¹



Dati confermati in 253 pazienti MF del Mayo Clinic²

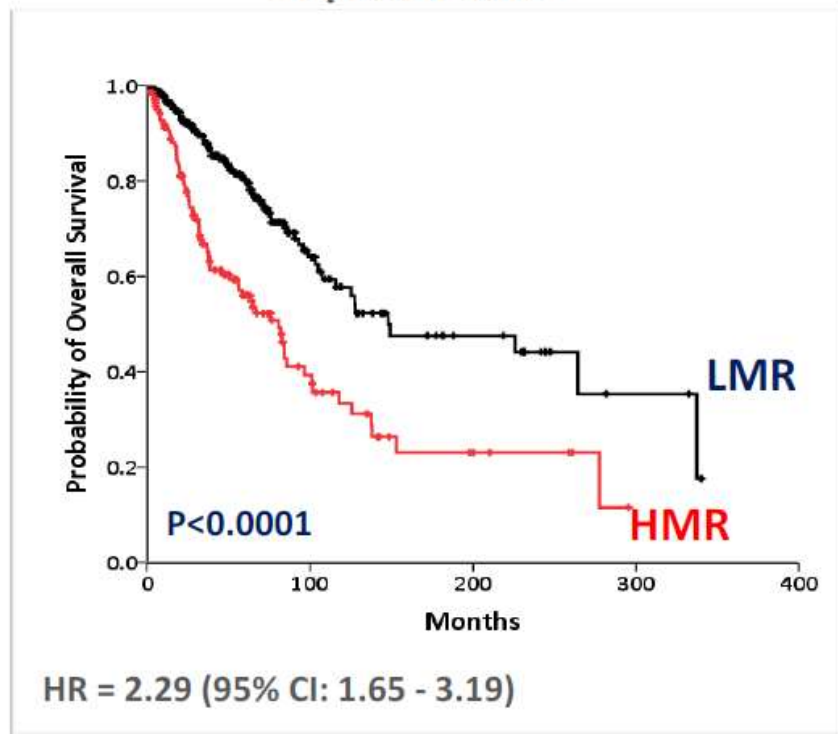
1. Rumi E et al, Blood 2014; 124:1062-9; 2. Tefferi A, et al. Leukemia. 2014;28:1472-7.

Mutazioni di *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2* o *IDH1/2* si associano a OS ridotta e incremento del rischio di trasformazione leucemica

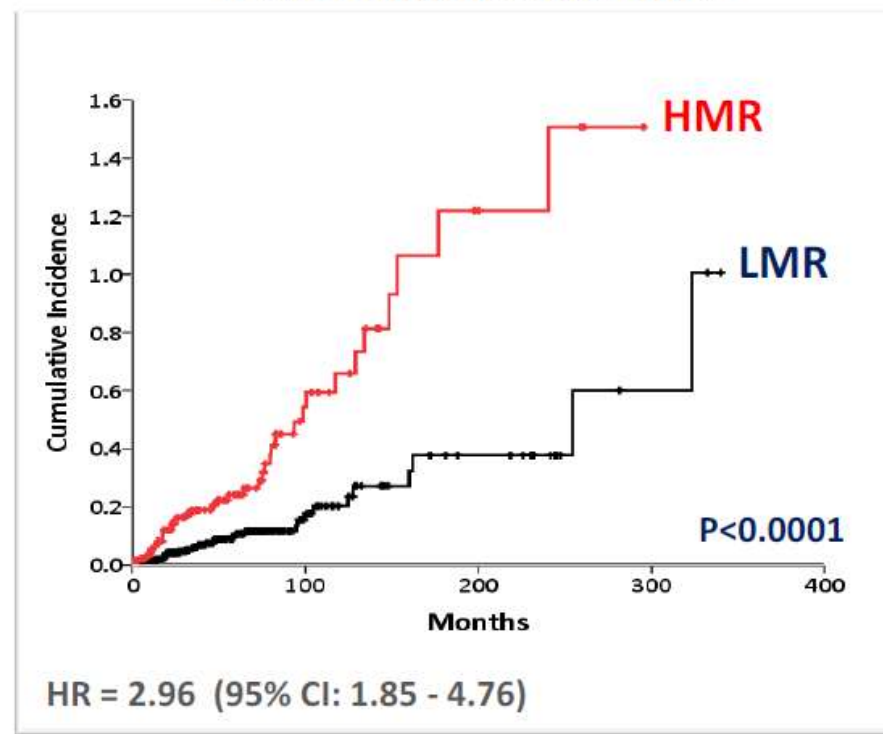
HMR (Alto rischio molecolare): ≥ 1 tra *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *IDH1/2*

LMR (Basso rischio molecolare): nessuna mutazione nel gruppo di quattro geni

Sopravvivenza



Trasformazione leucemica



Terapia della MF

Terapia orientata al problema
(considerando il rischio IPSS)

anemia

Reduced survival

splenomegaly

symptoms

Thrombocytosis
& leukocytosis

Steroidi
Danazolo
EPO
Talidomide

Trapianto di cellule
staminali

RUXOLITINIB
Terapia
citoriduttiva
Splenectomia
Irradiazione
splenica

RUXOLITINIB
Steroidi

Terapia
citoriduttiva

La sopravvivenza nella PV è ridotta rispetto alla popolazione sana

