MIELO Spieghi

PARLIAMO DI... MIELOFIBROSI

INDICE

CHE COSA È LA MIELOFIBROSI? 3

COME SI SCOPRE LA MIELOFIBROSI? 7

COME SI CURA LA MIELOFIBROSI? 14

COME SI CONVIVE CON LA MIELOFIBROSI? 18

LAVORO E MIELOFIBROSI 21

ALIMENTAZIONE E MIELOFIBROSI 24

RISORSE PER I PAZIENTI 27

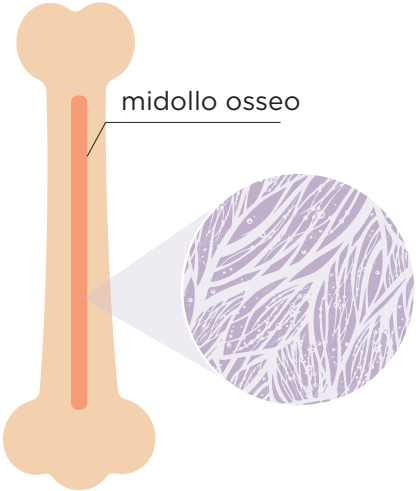
BIBLIOGRAFIA 29

IL DIARIO DEI MIEI SINTOMI 31

IL MONITORAGGIO DEI MIEI SINTOMI 35

1. CHE COSA È LA MIELOFIBROSI?

1.1 Definizione



La mielofibrosi è una malattia che colpisce il midollo osseo, il tessuto che si trova all'interno delle ossa piatte, responsabile della produzione delle cellule del sangue. Insieme alla policitemia vera e alla trombocitemia essenziale, fa parte delle neoplasie mieloproliferative, un gruppo di malattie caratterizzate dall'alterazione delle cellule staminali emopoietiche, ossia cellule immature da cui prendono origine tutte le cellule del sangue: i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine. La malattia deve il suo nome al fatto che al microscopio il midollo osseo (in greco *mielos*) appare come un insieme di fibre isolate o intrecciate fra loro (da cui fibrosi), a causa delle quali il midollo non riesce a svolgere il suo compito.

1.2 Diffusione

La mielofibrosi è una malattia rara: in Italia ogni anno si registrano circa 350 nuovi casi. La maggior parte dei pazienti riceve la diagnosi fra i 60 e i 70 anni; circa un 15% delle diagnosi avviene prima dei 55 anni, ma quasi esclusivamente in età adulta. La malattia colpisce allo stesso modo uomini e donne.

1.3 Evoluzione

La mielofibrosi è una malattia cronica e il suo decorso è molto variabile. Nella fase iniziale si verifica un danneggiamento della struttura del midollo osseo: i megacariociti, cellule da cui derivano le piastrine, essenziali per la coagulazione del sangue, cambiano forma e aumentano di numero, ma non si formano ancora le fibre (fase prefibrotica). Nella fase avanzata della malattia, invece, compare la fibrosi: con il passare del tempo il midollo osseo diventa un ambiente inospitale per le cellule emopoietiche, che

pertanto migrano in altri organi, principalmente nel fegato e nella milza. Qui si accumulano e formano un tessuto simile a quello midollare (emopoiesi extramidollare): come conseguenza il fegato e in particolar modo la milza aumentano di dimensioni (queste condizioni prendono rispettivamente il nome di epatomegalia e splenomegalia).
Spesso la malattia rimane silente per anni e viene diagnosticata solo in fase avanzata. Nel 10-15% dei casi può evolvere in leucemia acuta, una malattia più aggressiva. Si caratterizza per un incremento di cellule immature (blasti) nel midollo osseo e nel sangue periferico. Tali cellule immature hanno perso la capacità di maturare e ostacolano la produzione delle normali cellule midollari. La leucemia acuta viene diagnosticata quando le cellule immature sono più del 20% delle cellule presenti nel midollo osseo e/o nel sangue periferico. L'insorgenza della leucemia in alcuni casi è molto rapida, mentre in altri casi avviene attraverso una lenta trasformazione che può durare anche alcuni anni.

I LIVELLI DI GRAVITÀ

Dal momento che il decorso della mielofibrosi è molto variabile, non è facile prevederne l'andamento nel singolo paziente. Negli anni sono stati sviluppati modelli che prendono in considerazione sia variabili legate alla malattia sia variabili legate alla persona, e che permettono di fare una valutazione della prognosi e orientare le scelte terapeutiche.
Al momento della diagnosi si utilizza il modello IPSS (International Prognostic Scoring System), che si basa sulle seguenti variabili clinico-biologiche: età avanzata (superiore a 60 anni), anemia (emoglobina inferiore a 10 g/dl), presenza di sintomi costituzionali (febbre non dovuta a infezioni, sudorazioni notturne profuse, perdita di peso negli ultimi 6 mesi pari o superiore al 10% del peso corporeo), leucocitosi (globuli bianchi superiori a 25.000 per millimetro cubo di sangue) e presenza di uno o più cellule immature ogni 100 cellule del sangue periferico. Si attribuisce il valore di un punto ad ogni fattore presente.

- **BASSO (IPSS 0) se nessuno dei fattori prognostici negativi è presente;**
- **INTERMEDIO (IPSS int-1) con un fattore presente;**
- **INTERMEDIO2 (IPSS int-2) con due fattori presenti;**
- **ALTO (IPSS alto) con tre o più fattori.**

Durante il follow up viene utilizzato un modello che prende in considerazione gli stessi parametri, ma che attribuisce un valore di 2 punti alla presenza di anemia (Dinamic IPSS o DIPSS). Più recentemente sono stati formulati modelli che integrano anche dati molecolari.

IN BREVE...

Cos'è

È una malattia che colpisce il midollo osseo, impedendogli di formare correttamente le cellule del sangue: i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine. Il nome mielofibrosi deriva dal fatto che al microscopio il midollo osseo appare come un insieme intrecciato di fibre.

Chi si ammala

È una malattia rara che riguarda nello stesso modo uomini e donne, in particolare tra i 60 e i 70 anni.

Come evolve

È una malattia cronica, che avanza nel tempo. All'inizio le cellule immature che normalmente formano le piastrine cambiano forma e aumentano di numero. Con il passare degli anni compaiono le fibre, che tolgono spazio al midollo osseo per la formazione delle cellule del sangue, per cui la milza e il fegato possono essere chiamati a produrre cellule del sangue in aiuto al midollo, con conseguente ingrossamento di questi organi (specie della milza). In una minoranza dei casi può evolvere in leucemia acuta, un grave tumore del sangue che ha bisogno di cure tempestive.

Come si "misura" la gravità

Esistono tre diversi livelli di gravità - basso, intermedio e alto - che vengono stabiliti al momento della diagnosi e che possono essere rivalutati nel corso dei controlli successivi. Questo serve per comprendere meglio l'evoluzione della mielofibrosi e aiutare i medici a scegliere la terapia più indicata.

2. COME SI SCOPRE LA MIELOFIBROSI?

2.1 Sintomi

In diversi casi la mielofibrosi viene scoperta per caso, a seguito di esami del sangue (emocromo). I sintomi, quando presenti, sono infatti generici e non possono essere ricondotti a una specifica malattia. Tra i principali:

- **una sensazione molto accentuata di stanchezza e debolezza** – quella che in inglese viene detta fatigue – che si manifesta anche senza che si siano fatti sforzi;
- **mancanza di appetito;**
- **dolori muscolari e articolari;**
- **dimagramento** pari almeno al 10% del peso nei 6 mesi precedenti in assenza di riduzione dell'apporto volontario di cibo (ovvero senza dieta);
- **febbre o modesta alterazione della temperatura non spiegata** da infezioni in atto;
- **sudorazione notturna abbondante o anomala** per la stagione;
- **prurito su tutto il corpo.**

Nella fase più avanzata della malattia, l'ingrossamento della milza è molto comune e scatena, a sua volta, una serie di sintomi che interessano l'apparato gastrointestinale, come pesantezza addominale, difficoltà a digerire, sazietà precoce che porta al dimagrimento, dolori addominali, diarrea o stitichezza. A questi si aggiungono tosse secca e disturbi urinari (se la milza è così grande da comprimere il polmone e il rene), difficoltà a trovare una posizione da sdraiati o da seduti, difficoltà a piegarsi, ingrossamento delle gambe per l'accumulo di liquido nei tessuti (edema).

Le alterazioni del midollo osseo, invece, possono provocare una ridotta produzione di globuli rossi (anemia), di globuli bianchi (leucopenia) e di piastrine (piastrinopenia). L'anemia può causare debolezza, difficoltà di respirazione, inappetenza e battito

del cuore accelerato; la leucopenia aumenta il rischio di infezioni; la piastrinopenia può provocare emorragie. A volte il numero di globuli bianchi e di piastrine può, al contrario, aumentare. Una delle conseguenze più pericolose dell'alterazione delle piastrine è la formazione di coaguli (trombi), che possono ostruire arterie o vene.

2.2 Esami diagnostici

La diagnosi di mielofibrosi è piuttosto complessa a causa della genericità dei sintomi e non esiste un esame non invasivo che ne consenta la diagnosi certa. Il primo passo è sempre quello dell'anamnesi, della raccolta, cioè, delle informazioni sulla storia clinica del paziente, per capire se ha avuto altre malattie croniche del sangue, se ha perso peso, soffre di stanchezza o di trombosi ed emorragie. Va poi eseguita una visita per controllare l'eventuale ingrossamento della milza. In ogni caso per diagnosticare una mielofibrosi primaria (cioè non provocata da un'altra malattia cronica del sangue) è necessario eseguire una serie di esami strumentali, tra i quali è fondamentale la biopsia del midollo osseo, e di laboratorio che indagano alcuni dei campanelli d'allarme della malattia. Fra questi anche le analisi molecolari correlate alla malattia.

Esami del sangue

Emocromo: la conta delle cellule presenti nel sangue cambia a seconda dell'avanzamento della malattia. Per prima cosa si rileva un aumento delle piastrine, sebbene nella fase iniziale possa risultare nella norma; nelle fasi successive si hanno anomalie nei valori di piastrine e globuli bianchi (riduzione o aumento) e anemia (diminuzione dell'emoglobina).

Altre analisi: acido urico (l'eccesso nel sangue è una delle conseguenze della mielofibrosi), lattato-deidrogenasi (LDH, un enzima prodotto in seguito alla distruzione delle cellule del sangue, i cui valori aumentano molto nel caso della mielofibrosi), ferritina, acido folico e vitamina B12.

Esame dello striscio di sangue venoso periferico: completa l'emocromo e permette di analizzare le cellule al microscopio.

In chi è affetto da mielofibrosi, infatti, i globuli rossi appaiono a forma di lacrima (dacriociti), un indice di fibrosi midollare. Inoltre, nel sangue periferico possono comparire delle cellule immature che normalmente si trovano solo nel midollo osseo, a riprova della loro difficoltà a completare lo sviluppo durante la malattia. Talvolta le piastrine possono avere forma e dimensioni anomale ("giganti").

Analisi delle CD34+ periferiche: servono per monitorare un'eventuale trasformazione in leucemia acuta.

Ecografia dell'addome completo e radiografia del torace: l'ecografia dell'addome completo serve per verificare lo stato e le dimensioni di milza e fegato e che non vi sia l'ostruzione di un'arteria che porta sangue a quest'organo. La trombosi, infatti, è una delle possibili complicanze della mielofibrosi, legata alla presenza di piastrine "difettose". Questa condizione, a sua volta, può causarne un'altra: l'infarto a livello della milza (detto splenico), il cui rischio aumenta quando la milza è ingrossata. I sintomi sono dolore intenso al fianco sinistro, febbre e nausea (questi ultimi due non sempre presenti).

La radiografia del torace può essere richiesta dal medico in fase di diagnosi differenziale per escludere altre patologie, oppure per verificare l'eventuale presenza di infiammazione e fibrosi dei polmoni (interstiziopatie polmonari) dovute all'accumulo delle cellule staminali fuoriuscite dal midollo.

Biopsia del midollo osseo ed aspirato midollare

La biopsia osteomidollare costituisce l'indagine di elezione in tutti i casi in cui si sospetti la mielofibrosi primaria. Con la biopsia osteomidollare si preleva a livello del bacino (precisamente dalla cresta iliaca posteriore) un frammento cilindrico di osso con il tessuto midollare al suo interno; questo viene analizzato al microscopio ottico che permette di osservare le tipiche alterazioni di numero e forma delle cellule midollari, in particolare dei megacariociti, e la presenza della fibrosi midollare di diverso grado.

L'aspirato midollare viene eseguito nel corso della biopsia per ottenere un piccolo volume di midollo osseo sul quale eseguire ulteriori indagini; frequentemente fallisce per una problematica detta "punctio sicca", ovvero il sangue midollare non è tecnicamente aspirabile con l'ago per la presenza di fibrosi.

Sono due esami più invasivi del prelievo di sangue, ma sono effettuati in anestesia locale e risultano indispensabili per una corretta diagnosi.

Analisi cromosomiche e molecolari

Le analisi sono di due tipi: citogenetico e molecolare. L'analisi citogenetica si esegue sul midollo e analizza il numero e la forma dei cromosomi di una cellula (cariotipo). Circa il 40% delle persone con mielofibrosi presenta cellule del sangue con cromosomi anomali. Tra le anomalie più frequenti si riscontra la perdita di parte del cromosoma 13 e del cromosoma 20. Tali anomalie non sono congenite ma vengono acquisite durante la vita.

L'analisi molecolare ricerca le mutazioni genetiche nelle cellule non sane. La più importante per la diagnosi è la mutazione V617F del gene JAK2; in caso di negatività si ricercano le mutazioni dei geni Calreticulina (CALR) e del recettore della trombopoietina (MPL).

LE MUTAZIONI

Sono tre le principali mutazioni riscontrate nella mielofibrosi e riguardano i geni JAK2, CALR e MPL.

JAK2 **CALR** **MPL**

Oltre la metà dei pazienti presenta la mutazione V617F di JAK2, un gene importante per il controllo della produzione delle cellule del sangue, che, se mutato, risulta associato a una loro proliferazione incontrollata.

La seconda mutazione più frequente è quella del gene CALR, presente nel 25-35% dei casi. Il gene è alla base della produzione di una proteina, la calreticulina, che si ritiene coinvolta nella regolazione di importanti processi, come la proliferazione, la crescita, la migrazione e la morte cellulare.

C'è poi un'anomalia - che riguarda il 3-5% dei pazienti - di MPL, un gene coinvolto nella produzione delle piastrine. Quando non vi è alcuna mutazione si parla di paziente "triplo negativo". Spesso, poi, si riscontrano mutazioni non coinvolte nello sviluppo della malattia, dette "non driver", ma che possono essere utili per comprendere meglio la prognosi.

IN BREVE...

Quali sono i sintomi generali

Stanchezza e debolezza molto accentuate, dolori ai muscoli e alle articolazioni, dimagramento accentuato senza aver fatto diete, febbre o febbricola, eccessiva sudorazione notturna e prurito. Nella fase iniziale la mielofibrosi può essere asintomatica.

Quali sono i sintomi della milza ingrossata (fase avanzata)

Pesantezza a livello dell'addome, difficoltà a digerire, sazietà precoce, diarrea o stitichezza, disturbi urinari, difficoltà a trovare una posizione da sdraiati o da seduti, difficoltà a piegarsi, gambe gonfie e tosse secca.

Quali sono i sintomi delle alterazioni del midollo osseo

Un basso numero di globuli rossi (anemia) significa una riduzione della disponibilità di ossigeno che comporta stanchezza, difficoltà a respirare, perdita dell'appetito e battito del cuore accelerato.
Un basso numero di globuli bianchi (leucopenia) comporta l'aumento del rischio di infezioni.
Un basso numero di piastrine (piastrinopenia) comporta un aumento del rischio di emorragie.
L'aumento del numero delle piastrine comporta un aumento del rischio di formazione di coaguli (trombi), che possono ostruire arterie o vene.

Come si fa la diagnosi

Diagnosticare la mielofibrosi può essere difficile. In caso di sospetto, l'unico esame che permette di avere la certezza è la biopsia del midollo osseo. Le tappe della diagnosi sono:

- raccolta delle informazioni sui sintomi e sulla storia clinica personale e familiare;
- visita medica, in cui viene controllata la milza;
- esami del sangue;

- ecografia dell'addome completo per controllare lo stato della milza e l'eventuale presenza di coaguli;
- radiografia del torace per escludere altre malattie e controllare l'eventuale presenza di infiammazione o di fibre nei polmoni, una delle possibili conseguenze della mielofibrosi;
- biopsia del midollo osseo, in cui viene prelevato dall'anca un piccolo frammento cilindrico di osso con al suo interno il midollo osseo, che poi verrà analizzato. Questo esame viene eseguito in anestesia locale;
- analisi cromosomiche e molecolari per la ricerca di mutazioni in tre geni: JAK2, CALR e MPL. JAK2, in particolare, è un gene importante e la sua mutazione porta a una proliferazione incontrollata delle cellule del sangue. Oltre la metà delle persone con mielofibrosi presenta una mutazione in questo gene, chiamata V617F.

3. COME SI CURA LA MIELOFIBROSI?

3.1 Percorso terapeutico

Il percorso terapeutico può variare molto da paziente a paziente, a seconda sia dei sintomi e dell'andamento della mielofibrosi, sia delle caratteristiche della persona che ne è colpita, come l'età e la presenza di altre patologie.
Nei pazienti asintomatici con una milza non troppo ingrossata, la strategia più indicata è la semplice osservazione. Le terapie sono invece consigliate quando insorgono sintomi che incidono sulla qualità di vita: in questo caso si ricorre a farmaci - di lungo utilizzo e innovativi - in grado di controllare in particolare l'anemia e l'ingrossamento della milza.
Va detto che ad oggi il solo intervento potenzialmente risolutivo, che può quindi guarire il paziente, è il trapianto di midollo osseo (o, più precisamente, di cellule staminali periferiche allogeniche) da un donatore, che però è riservato a casi selezionati, essendo una procedura non priva di rischi e complicanze. La mielofibrosi è quindi una malattia cronica con cui bisogna imparare a convivere nella maggioranza dei casi.
Qualunque sia il percorso, dopo la diagnosi sarà necessario ripetere le analisi e fare diversi controlli durante l'anno, per monitorare la malattia e la risposta alle eventuali terapie.

3.2 Terapie

Anemia

L'anemia viene trattata solo nei casi in cui il valore dell'emoglobina nel sangue scenda a livelli molto bassi, inferiori a 10 grammi per decilitro, o quando il paziente ne riporti i sintomi. I farmaci più comuni sono: gli androgeni anabolizzanti e i loro derivati, gli stimolatori dell'eritropoiesi (la produzione di globuli rossi nel midollo osseo) e i farmaci immunomodulatori come i cortisonici. In caso di anemia grave si ricorre alla trasfusione.

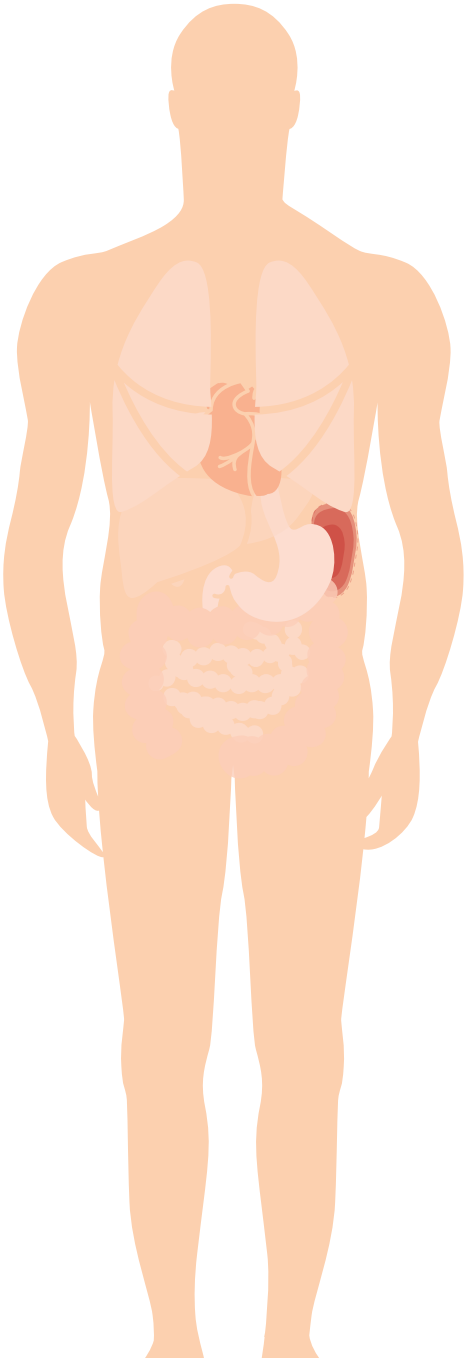
Milza ingrossata (splenomegalia)

Si ricorre alla terapia farmacologica in caso di progressivo ingrossamento della milza, disturbi gastrointestinali o dolori addominali. Come prima scelta si ricorre a una terapia citostatica (chemioterapia). Dal 2014 è disponibile in Italia una nuova classe di farmaci

mirati, gli inibitori selettivi delle proteine JAK1 e JAK2, che risultano iper-attivate nella mielofibrosi.

Terapie non farmacologiche

Nei casi in cui tutte le terapie falliscono e i sintomi sono particolarmente gravi, può essere presa in considerazione l'asportazione chirurgica della milza (splenectomia) o la radioterapia a basse dosi di radiazioni che ne riduce le dimensioni. Queste procedure sono riservate a pazienti selezionati sia per le complicanze e i rischi che comportano, sia perché, in particolare per la radioterapia, i benefici sono transitori.



IL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO

Il trapianto di midollo osseo è l'unica terapia potenzialmente in grado di guarire la persona affetta da mielofibrosi. Per prima cosa, il paziente è sottoposto a una chemioterapia, che può essere associata o meno alla radioterapia, e ad una terapia immunosoppressiva che ha l'obiettivo di eliminare tutte le cellule - sia sane sia malate - del midollo, preparandolo così a ricevere le cellule staminali sane di un donatore. Il donatore può essere ricercato all'interno della famiglia e, laddove non fosse presente, è possibile attivare la ricerca nei registri di volontari internazionali.

A questo punto, le cellule staminali del sangue vengono prima prelevate dal sangue o dal midollo del donatore e poi infuse tramite una cannula nel sangue del paziente. I rischi di questa procedura sono molto elevati: oltre alle complicanze legate all'immunosoppressione (come le infezioni e la tossicità gastrointestinale ed epatica), è possibile che si verifichi quella che i medici chiamano "malattia del trapianto contro l'ospite" (GvHD da GRAFT versus Host Disease), in cui le cellule del sistema immunitario del donatore "attaccano" l'organismo del ricevente. Per questi motivi, il trapianto di midollo osseo è generalmente proposto solo a pazienti con meno di 70 anni.

IN BREVE...

Come si cura

Il percorso può essere diverso da paziente a paziente. Nessun trattamento è in grado di guarire la mielofibrosi, ad eccezione del trapianto di midollo osseo, che però è riservato a una piccola percentuale di pazienti, in genere sotto i 70 anni di età, per via della complessità e dei rischi ad esso associati.

- In assenza di sintomi che incidono sulla qualità di vita e se la milza non è troppo ingrossata, di norma è consigliata la semplice osservazione: non viene prescritta alcuna terapia e si eseguono dei controlli periodici;
- in caso di anemia accentuata o di sintomi correlati, possono essere prescritti diversi tipi di farmaci. Se l'anemia è grave si ricorre alle trasfusioni;
- in caso di ingrossamento progressivo della milza e di sintomi correlati, viene prescritta una chemioterapia;
- in caso di mielofibrosi avanzata che non risponde alla chemioterapia, viene prescritta una terapia mirata innovativa, chiamata "inibitore di JAK";
- in caso di fallimento di tutte le terapie e di sintomi particolarmente gravi, si può ricorrere all'asportazione della milza o alla radioterapia.

4. COME SI CONVIVE CON LA MIELOFIBROSI?

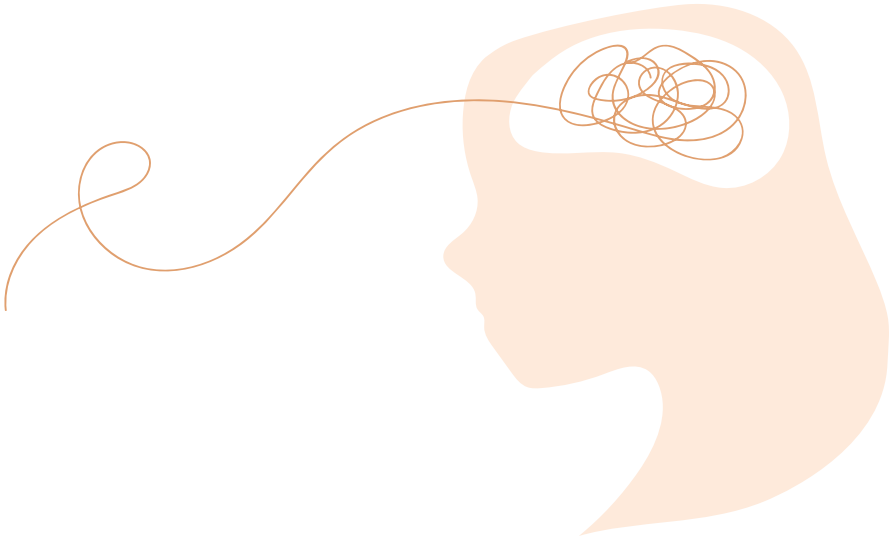
4.1 Qualità di vita

La mielofibrosi può avere un forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti e dei loro cari, in particolare nella fase avanzata. Basti pensare che la stanchezza è riportata in più del 70% dei pazienti e che in oltre la metà dei casi c'è bisogno di assistenza da parte dei familiari o di altre figure. Quando le dimensioni della milza aumentano molto, per esempio, può diventare difficile anche solo salire le scale o camminare. Spossatezza, inappetenza, sudore notturno e anemia possono poi causare disturbi del sonno durante la notte e difficoltà di concentrazione durante il giorno. A questo si deve aggiungere che spesso le persone con mielofibrosi hanno un'età avanzata: in buona parte, quindi, presentano già altre condizioni croniche e sono a maggior rischio di malattie cardiovascolari. Nelle persone meno anziane, una marcata anemia e una milza molto ingrossata possono incidere sull'attività lavorativa, a cui in passato rinunciava un paziente su tre, con ovvie ripercussioni finanziarie. Le mansioni pesanti, per esempio, non possono essere più svolte. Oggi, però, seguendo una terapia farmacologica adeguata, adottando uno stile di vita sano e attraverso alcune accortezze è possibile mitigare i sintomi e, in molti casi, tornare nuovamente a svolgere le normali attività quotidiane. Grazie alle cure, l'aspettativa di vita delle persone con mielofibrosi è migliorata in maniera significativa negli ultimi anni, e con essa anche la qualità di vita.

4.2 Supporto psicologico

L'attenzione all'aspetto psicologico di chi ha una neoplasia, a maggior ragione se cronica, è parte fondamentale della cura. Non è da sottovalutare, infatti, l'impatto sulla psiche: la diagnosi di mielofibrosi è quasi per tutti una grande fonte di stress, paura, ansia e rabbia, e può portare alla depressione. Una situazione aggravata dalla stanchezza e dagli altri sintomi, che possono portare i pazienti ad isolarsi socialmente. Spesso, inoltre, è complicato parlare della malattia in famiglia: per tutelare le persone che si amano, si preferisce nascondere quello che si prova e le proprie necessità. La mancanza di comunicazione, però, è a sua volta causa di disagi e sofferenze. Per questo motivo può essere utile ricorrere a un

supporto psicologico che aiuti pazienti e familiari ad affrontare le diverse fasi della malattia: ad elaborare la diagnosi e il fatto che con la mielofibrosi - con le sue limitazioni e i continui esami - si dovrà convivere per il resto della vita. Il supporto psico-oncologico da parte di un professionista specializzato può facilitare anche la comunicazione nell'ambito familiare, nella relazione di coppia e con i figli, e fornire un sostegno importante ai 'caregiver', cioè a chi si occupa del paziente, anche autosufficiente, in ambito familiare e domestico.



IN BREVE...

Come migliorare la qualità di vita

Oltre a seguire correttamente l'eventuale terapia, è consigliato:

- evitare il fumo per ridurre il rischio di trombosi e i sintomi dell'anemia;
- mangiare poco e spesso per contrastare la mancanza di appetito;
- lavarsi con acqua fredda o tiepida e asciugare la pelle tamponandola e tenerla idratata, evitare indumenti sintetici e aderenti per mitigare il prurito;
- fare esercizio fisico regolare per contrastare il senso di affaticamento (evitando attività e sport potenzialmente pericolosi);
- ricorrere a un supporto psicologico (meglio se specializzato per i pazienti oncologici) per sé e i propri cari per affrontare la diagnosi e lo stress.

5. LAVORO E MIELOFIBROSI

5.1 Diritti del lavoratore

La mielofibrosi, come le altre patologie mieloproliferative, fa parte delle malattie oncoematologiche, quindi i riferimenti normativi sono sovrapponibili a quelli dei malati di cancro. In ambito lavorativo, la normativa che tutela i lavoratori con queste patologie è cambiata negli anni, cercando di adeguarsi ai progressi della medicina e alle nuove necessità, e continua ad aggiornarsi. Per questo è importante fare sempre riferimento alla propria ASL, agli uffici INPS, ai servizi sociali territoriali, allo sportello socio-assistenziale delle associazioni pazienti - a carattere nazione e territoriale - e ai sindacati che si occupano di assistenza e previdenza, per ricevere informazioni aggiornate, chiare e affidabili sui propri diritti e sulla modalità di presentazione delle domande, e non perdere la possibilità di accedere alle misure sociali previste.
I lavoratori con una malattia oncoematologica hanno innanzitutto il diritto di svolgere mansioni compatibili con le loro condizioni di salute. Se si vuole mantenere il proprio impiego, inoltre, è possibile usufruire di alcune agevolazioni che aiutano a conciliare malattia e lavoro. Per accedervi, però, è necessario che venga accertata l'invalidità civile o lo stato di persona con handicap: alcune misure, infatti, dipendono dalla percentuale di invalidità, dallo stato di "handicap in situazione di gravità" e dalla presenza dei requisiti richiesti per il diritto al lavoro dei disabili (è possibile presentare un'unica domanda all'INPS sia per il riconoscimento dello stato di invalidità, sia per l'handicap grave, sia per l'accertamento della disabilità).

5.2 Norme e regolamenti

Uno dei riferimenti normativi più importanti per i lavoratori dipendenti è la legge 104/1992 che regola i congedi e i permessi retribuiti della persona malata e di un suo familiare (di primo o secondo grado, raramente di terzo). Tali permessi - riservati a chi ha un certificato di handicap grave - sono di tre giorni al mese o di due ore al giorno (la domanda per ottenerli deve essere inviata sia all'azienda sia all'INPS). Il familiare ha diritto ai tre giorni al mese e, nel caso sia necessario assistere il proprio caro, a un congedo retribuito per un periodo massimo di due anni (conge-

do biennale). Anche il lavoratore con malattia oncoematologica, ovviamente, ha il diritto di assentarsi a causa della malattia per un lungo periodo di tempo nell'arco dell'anno detto "periodo di comporto", la cui durata è variabile e dipende sia dal tipo di lavoro, pubblico o privato, sia dai contratti collettivi nazionali di lavoro - CCNL. In questo caso, però, il riferimento normativo è l'articolo 2110 del Codice Civile e non la legge 104/1992. Durante questo periodo, il lavoratore conserva il proprio impiego e riceve un'indennità. Alcuni CCNL prevedono tempi di comporto più lunghi per le malattie oncoematologiche e la possibilità di superare questo tempo conservando comunque il posto, sebbene senza percepire un'indennità. I CCNL prevedono, inoltre, congedi per cure (sulla base della percentuale di invalidità) che non vengono conteggiati nel periodo di comporto. Anche per i lavoratori autonomi iscritti alla gestione separata dell'INPS è prevista l'indennità di malattia (in questo caso il riferimento normativo è il Jobs Act), mentre gli altri liberi professionisti devono fare riferimento alle proprie casse di previdenza.

Altre leggi e circolari ministeriali disciplinano l'accesso ad ulteriori agevolazioni. Sempre per i lavoratori dipendenti esiste, per esempio, la possibilità di accedere al part-time, previo accertamento della Commissione Medica della ASL (legge 61/2000, norma inserita anche nella Legge Biagi) o di richiedere il telelavoro, e di non essere assegnato a turni di notte. Imprese ed enti pubblici, inoltre, hanno l'obbligo di assumere (in un numero stabilito in base alle loro dimensioni) persone con invalidità superiore al 46% iscritte nelle liste speciali del collocamento obbligatorio. Una parte di questi posti può essere riservata anche a persone diventate disabili dopo l'assunzione, se la disabilità è superiore al 60% (legge 68/1999).
Le tutele ai sensi previdenziali riguardano la concessione dell'assegno ordinario di invalidità e, nei casi più gravi, della pensione ordinaria di inabilità dell'INPS. Ogni caso dovrà essere valutato singolarmente, in base alla gravità della patologia.

---

1 A causa dell'emergenza sanitaria legata a Covid-19, i permessi sono stati temporaneamente estesi.

IN BREVE...

Come accedere ai diritti sul lavoro

Chi è affetto da mielofibrosi ha gli stessi diritti dei pazienti onco-ematologici, cioè con tumori. Tali diritti dipendono:

- dalla percentuale di invalidità civile;
- dallo stato di "handicap in situazione di gravità";
- dall'accertamento della disabilità.

È possibile presentare un'unica domanda all'INPS per il riconoscimento delle tre tipologie di requisiti.
Le principali leggi a cui fare riferimento sono:

- Legge 104/1992: regola i congedi e i permessi retribuiti della persona malata e di un suo familiare;
- Articolo 2110 del Codice Civile: prevede un periodo di assenza dal lavoro detto "periodo di comporto", la cui durata è variabile e dipende dal tipo di lavoro (pubblico o privato) e dai contratti collettivi nazionali di lavoro (CCNL). I CCNL normano anche i congedi per le cure che non rientrano nel periodo di comporto.
- Jobs Act: regola l'indennità di malattia per i lavoratori autonomi iscritti alla gestione separata dell'INPS;
- Legge 61/2000 (inserita nella legge Biagi): prevede la possibilità di accedere al part-time, di richiedere il telelavoro e di non essere assegnato a turni di notte;
- Legge 68/1999: obbliga imprese ed enti pubblici ad assumere persone con invalidità superiore al 46% iscritte nelle liste speciali del collocamento obbligatorio. Una parte di questi posti può essere riservata anche a persone diventate disabili dopo l'assunzione, se la disabilità è superiore al 60%;
- le tutele ai sensi previdenziali prevedono l'assegno ordinario di invalidità e, nei casi più gravi, della pensione ordinaria di inabilità dell'INPS.

6. ALIMENTAZIONE E MIELOFIBROSI

6.1 Cosa può fare l'alimentazione

È noto che molti pazienti hanno carenze nutrizionali: dolori addominali, senso precoce di sazietà, stipsi e diarrea, infatti, possono rendere difficile mangiare nelle quantità adeguate e nel modo corretto. Ma se è vero che quello che si mangia non potrà incidere direttamente sulla conta piastrinica o sull'ematocrito, è altrettanto vero che una dieta equilibrata è essenziale per molte ragioni: attraverso l'alimentazione, per esempio, si può ridurre il rischio di alcune importanti complicanze, una tra tutte la trombosi. Non esiste una dieta specifica per chi soffre di mielofibrosi, ma la dieta mediterranea si è dimostrata indicata in molte patologie che chiamano in causa i processi infiammatori, compresi i tumori. Attualmente è in corso uno studio clinico che ha l'obiettivo di valutare i suoi benefici proprio su 900 persone con malattie mieloproliferative, e si è da poco concluso un primo studio preliminare su 30 persone che ha dimostrato la fattibilità, per i pazienti, di seguire questo regime alimentare.

6.2 Consigli sulla dieta più adatta

Per prima cosa è importante ridurre i livelli di colesterolo "cattivo" (LDL) e aumentare quelli del colesterolo "buono" (HDL). Come? Limitando il consumo di carni rosse e formaggi, preferendo pesce, legumi e prodotti con pochi grassi animali, e condendo con olio di oliva a crudo. Allo stesso modo, è bene sostituire i prodotti a base di farine raffinate con altri integrali, evitare zuccheri e cibi processati e ridurre le porzioni. Anche sale, caffè e alcolici vanno limitati. Sì, invece, a verdura e frutta - che apportano nutrienti protettivi. Attenzione: se si sta seguendo una chemioterapia o se si sta perdendo peso è importante discutere dell'alimentazione migliore da seguire con il proprio medico, per evitare il rischio di malnutrizione.

IN BREVE...

Come mangiare

Non esiste una dieta specifica per chi ha la mielofibrosi, ma è importante mangiare in modo sano, seguendo le indicazioni della dieta mediterranea:

- limitare carni rosse e formaggi, e preferire pesci magri, legumi e prodotti con pochi grassi animali per ridurre il colesterolo cattivo e migliorare la salute cardiovascolare;
- sostituire i prodotti a base di farine raffinate con prodotti integrali;
- evitare zuccheri e cibi processati;
- limitare sale, caffè e alcolici;
- aumentare il consumo di verdura e frutta.

È sempre importante parlare dell'alimentazione con il proprio medico, soprattutto se si sta seguendo una terapia o se si è perso del peso senza aver fatto diete.

PICCOLI CONSIGLI PER STARE MEGLIO

Se si fuma, smettere è la prima regola da seguire. Il motivo è presto detto: il fumo aumenta già di per sé il rischio di trombosi, che è una delle complicanze della mielofibrosi che si cerca di prevenire con le terapie. Inoltre riduce la capacità dei globuli rossi di trasportare ossigeno, aggravando così i sintomi dell'anemia.

Per contrastare l'inappetenza, si consiglia di mangiare poco e spesso, mentre per calmare il prurito può essere utile lavarsi con acqua tiepida o fredda, e tamponare la pelle per asciugarla, evitando lo sfregamento. Questo fastidioso sintomo, infatti, aumenta quando ci si bagna, in particolare con acqua molto calda. Per lo stesso motivo, è bene mantenere la pelle idratata, evitare i tessuti sintetici e gli abiti aderenti.

Quando possibile, infine, è sempre importante fare del movimento, tenendo conto delle proprie condizioni generali ed evitando tutte le situazioni che possono causare traumi: può sembrare contro-intuitivo, ma un'adeguata e costante attività fisica aiuta a diminuire il senso di affaticamento legato alla malattia.

7. RISORSE PER I PAZIENTI

7.1 Le associazioni

Le associazioni di pazienti sono un importante punto di riferimento per molti malati, in grado di fornire informazioni, di orientare e di dare supporto anche psicologico. E sono ancor più fondamentali quando si pa la di malattie rare come le neoplasie mieloproliferative. Tra le associazioni attive in questo specifico ambito in Italia, elenchiamo di seguito due associazioni che operano a livello nazionale:

AIL - Associazione Italiana contro leucemie, linfomi e mieloma - Gruppo Pazienti MMP

www.ail.it

AIL promuove e sostiene la ricerca scientifica per la cura delle leucemie, dei linfomi e del mieloma; assiste i pazienti e le famiglie accompagnandoli in tutte le fasi del percorso attraverso la malattia con servizi adeguati alle loro esigenze; si propone di migliorare la qualità di vita dei malati e di sensibilizzare l'opinione pubblica alla lotta contro le malattie del sangue.

AIPAMM - Associazione Italiana Pazienti con Malattie Mieloproliferative

www.aipamm.it

L'AIPAMM onlus è un'associazione di pazienti con malattie mieloproliferative croniche PH- (trombocitemia essenziale, policitemia vera, mielofibrosi idiopatica) nata nel 2012 con lo scopo di essere un luogo di ascolto per i pazienti, affiancandosi ai rispettivi centri di cura, e un punto di riferimento utile per vivere la malattia nel modo più informato e sicuro.

7.2 La campagna Mielo-Spieghi

Mielo-Spieghi è la prima campagna interamente dedicata ai pazienti affetti da neoplasie mieloproliferative e alle persone che vivono accanto a loro. L'iniziativa nasce dall'esigenza di promuovere la conoscenza su queste patologie, dall'ascolto dei pazienti che spesso faticano a capire ciò che stanno vivendo. La campagna vive su Facebook (www.facebook.com/MieloSpieghi), dove una community composta di pazienti, familiari e caregiver si incontra e si confronta, e dove un team di ematologi ed altri esperti racconta, in maniera semplice ma rigorosa e affidabile, l'universo delle malattie mieloproliferative, poco rappresentate sui siti dedicati ai pazienti oncoematologici. Ogni giorno vengono postate "pillole" di informazioni sotto forma di cartoline e animazioni o di video-interviste, con consigli utili sulla gestione di queste neoplasie, sull'alimentazione, sull'attività fisica e sulle tutele sociali e lavorative previste dalle leggi. Nella rubrica #DizionariodelleMPN vengono spiegate le parole utilizzate dai medici (come biopsia, aspirato midollare, colesterolo), mentre nella rubrica #Lematologorisponde i membri del Board, composto da 10 ematologi, sciolgono i dubbi più frequenti e rispondono ai quesiti dei pazienti.

Bibliografia

A.S. Roberts et al.; "Extramedullary haematopoiesis: radiological imaging features", Clin. Radiol. 2016 Sep;71(9):807-14. doi: 10.1016/j.crad.2016.05.014. Epub 2016 Jul 1.

AIMAC - "I diritti del malato di cancro", collana I Girasoli, Luglio 2018 (https://www.aimac.it/libretti-tumore/diritti-malato-cancro. Ultimo accesso: Luglio 2020).

AIOM - Linee Guida - Assistenza Psico-sociale dei malati oncologici. In collaborazione con SIPO, 2019 (https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Psicosociali.pdf; ultimo accesso: luglio 2020).

Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia. 2018;32(5):1057-1069. doi:10.1038/s41375-018-0077-1.

Barbui T. et al., "The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion", Blood Cancer Journal, febbraio 2018; 8(2): 15. doi: 10.1038/s41408-018-0054-y.

Casas R., Sacanella E., Estruch R., "The Immune Protective Effect of the Mediterranean Diet against Chronic Low-grade Inflammatory Diseases", Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets (2014) 14: 245.

Cervantes F. "How I treat splenomegaly in myelofibrosis". Blood Cancer Journal 1, e37 (2011).

Fondazione Aiom - Assistenza Psico-sociale, Informazioni Per I Pazienti, 2015 (https://www.fondazioneaiom.it/assistenza-psico-sociale/: ultimo accesso: luglio 2020).

Harrison C. et al.; "JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis", New England Journal of Medicine 2012; 366:787-798 DOI: 10.1056/NEJMoa1110556.

Iurlo A., Cattaneo D., Gianelli U.; "Blast Transformation in Myeloproliferative Neoplasms: Risk Factors, Biological Findings, and Targeted Therapeutic Options". International Journal of Molecular Science 2019, 20, 1839.

Jia, R., Kralovics, R. "Progress in elucidation of molecular pathophysiology of myeloproliferative neoplasms and its application to therapeutic decision", International Journal of Hematology 111, 182–191 (2020).

Johansson P. et al. "Association between quality of life and clinical parameters in patients with myeloproliferative neoplasms", Leukemia & Lymphoma, 53:3, 441-444, DOI: 10.3109/10428194.2011.619608.

Li, B., Rampal, R.K. & Xiao, Z. Targeted therapies for myeloproliferative neoplasms. Biomark Res 7, 15 (2019).

Mascarenhas J. et al.; "A phase I study of panobinostat and ruxolitinib in patients with primary myelofibrosis (PMF) and post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis (post-PV/ET MF)"; Leukemia Research volume 88, Gennaio 2020, 106272.

McFarland D.C., Polizzi H., Mascarenhas J., "Psychological Symptoms Among Patients With BCR-ABL- Negative Myeloproliferative Neoplasms"; Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2016;14(12):1563-1570. doi:10.6004/jnccn.2016.0168.

McLornan D.P., Yakoub-Agha I. Robin M. et al., "State-of-the-art review: allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2019"; Haematologica. 2019 Apr; 104(4): 659–668.

Mendez L. et al., "The Nutrient Trial (NUTRitional Intervention among myEloproliferative Neoplasms): Feasibility Phase". Blood. 134. 5380-5380. 10.1182/blood-2019-130851.

Mesa R. A., Schwager S., Radia D., "The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF):

An evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis", Leukemia Research. 2009 Sep; 33(9): 1199–1203, doi: 10.1016/j.leukres.2009.01.035.

Moulard O. et al.; "Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union". European Journal of Haematology. 2014;92(4):289-297. doi:10.1111/ejh.12256.

MPN Research Foundation, "Living with an mpn - Nutrition" (http://www.mpnresearchfoundation.org/images/files/MPN%20Nutrition%20Quick%20Facts.pdf. Ultimo accesso: luglio 2020).

Naymagon, Leonard; Mascarenhas, John Myelofibrosis-Related Anemia, HemaSphere: December 2017 - Volume 1 - Issue 1 - p e1 doi: 10.1097/HS9.0000000000000001.

Palandri, F., Benevolo, G., Iurlo, A. et al. Life for patients with myelofibrosis: the physical, emotional and financial impact, collected using narrative medicine—Results from the Italian 'Back to Life' project. Qual Life Res 27, 1545–1554 (2018).

Pettit K., Odenike O., "Novel Therapies for Myelofibrosis"., Current Hematologic Malignancy Reports, Dic. 2017; 12(6): 611–624; doi: 10.1007/s11899-017-0403-0.

Scherber R. et al., "Nutrition in myelofibrosis: correlates from the comfort-1 study", European Hematology Association Library. 05/18/17; 181115; E1339

Song M.-K.; Park B.-B.; Uhm J.-E.; "Understanding Splenomegaly in Myelofibrosis: Association with Molecular Pathogenesis"; International Journal of Molecular Science 2018, 19, 898.

Spivak J., "Myeloproliferative Neoplasms", New England Journal of Medicine 2017; 376:2168-2181; doi: 10.1056/NEJMra1406186.

Tefferi A. "Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management"; American Journal of Hematology. 2018;93(12):1551-1560. doi:10.1002/ajh.25230.

Tiribelli M., Palandri F., Sant'Antonio E. et al. "The role of allogeneic stem-cell transplant in myelofibrosis in the era of JAK inhibitors: a case-based review", Bone Marrow Transplant 55, 708–716 (2020).

Verstovsek S. et al.; "A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for

IL DIARIO DEI MIEI SINTOMI

MIELO Spieghi

Nome: _____

Indirizzo: _____

_____

Medico curante: _____

Diagnosi iniziale: _____

_____

Trattamenti attuali: _____

_____

_____

_____

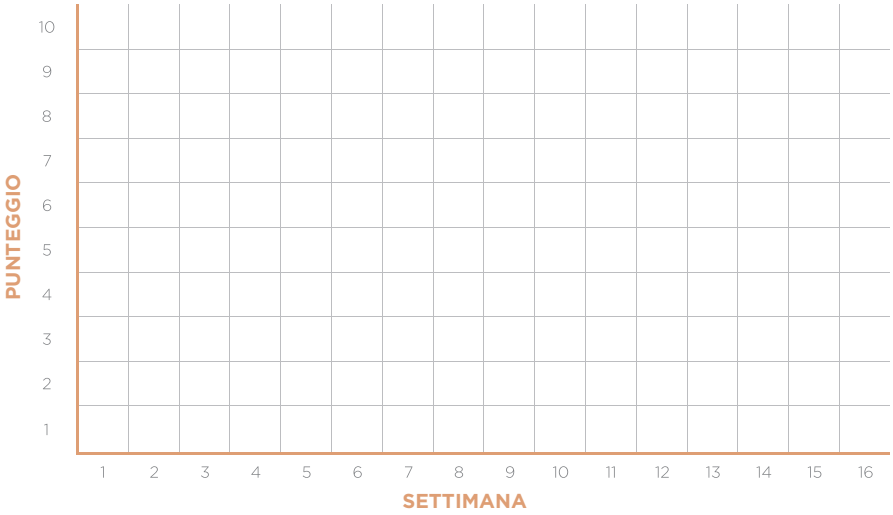
Scrivi in questo spazio i sintomi che hai riscontrato durante questa settimana e qualsiasi altro dettaglio che pensi possa essere importante condividere con il tuo medico. Prendi nota anche di tutte le eventuali domande che vorresti fare al tuo medico.

IL MONITORAGGIO DEI MIEI SINTOMI

Nelle prossime pagine troverai delle schede di monitoraggio per ciascuno dei sintomi più comuni associati alle malattie mieloproliferative. Queste schede possono aiutarti per valutare insieme al tuo medico l'impatto dei tuoi sintomi e la loro gestione. I sintomi devono essere valutati in una scala da 1 a 10: 0 se assenti e 10 se molto presenti.

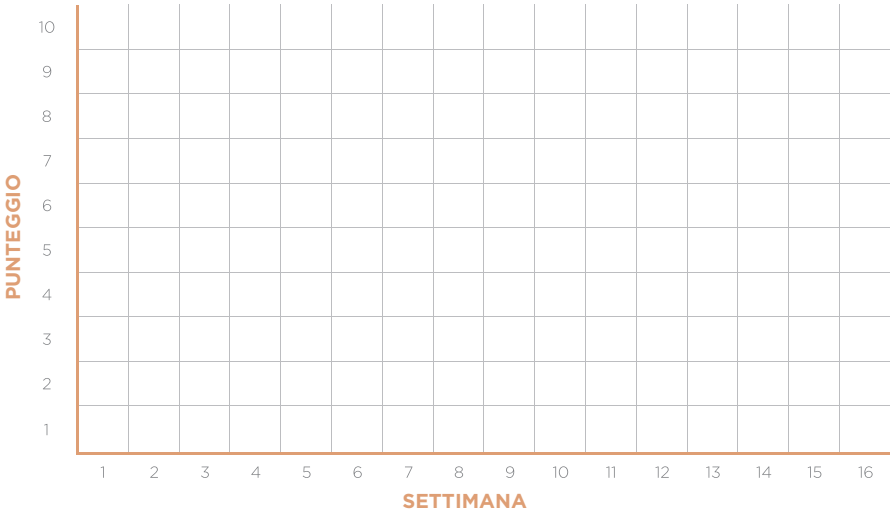
FATIGUE

Ogni settimana valuta il tuo livello di *fatigue* (sensazione di stanchezza e debolezza), indicando nel grafico il valore che descrive al meglio il tuo massimo livello di *fatigue* nelle scorse 24h.



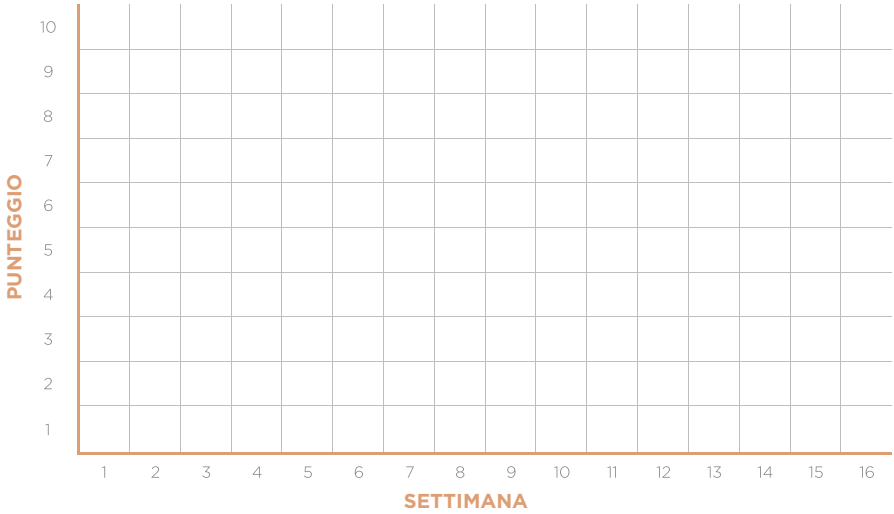
PRURITO

Indica sul grafico il numero che descrive al meglio quanta difficoltà hai avuto nell'ultima settimana a causa del prurito.



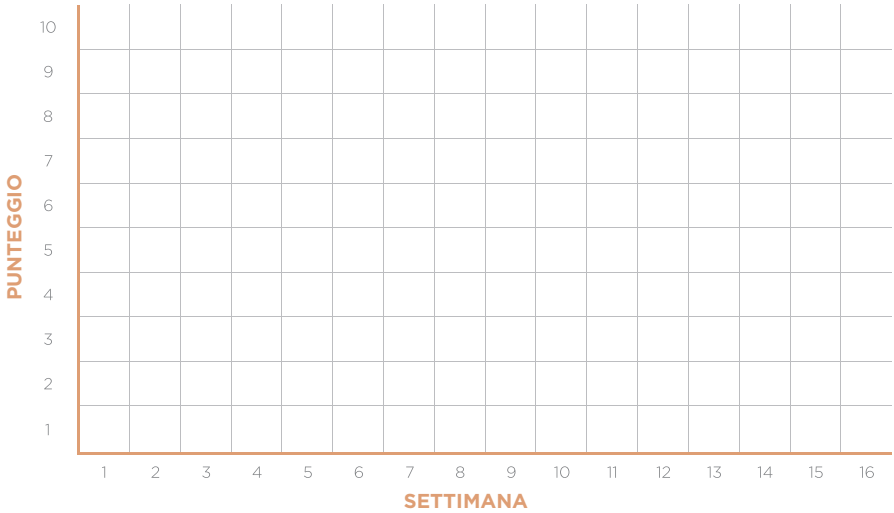
CONFUSIONE

Indica sul grafico il numero che descrive al meglio quanta difficoltà hai avuto nell'ultima settimana a causa dello stato confusionale, rispetto a prima della diagnosi.



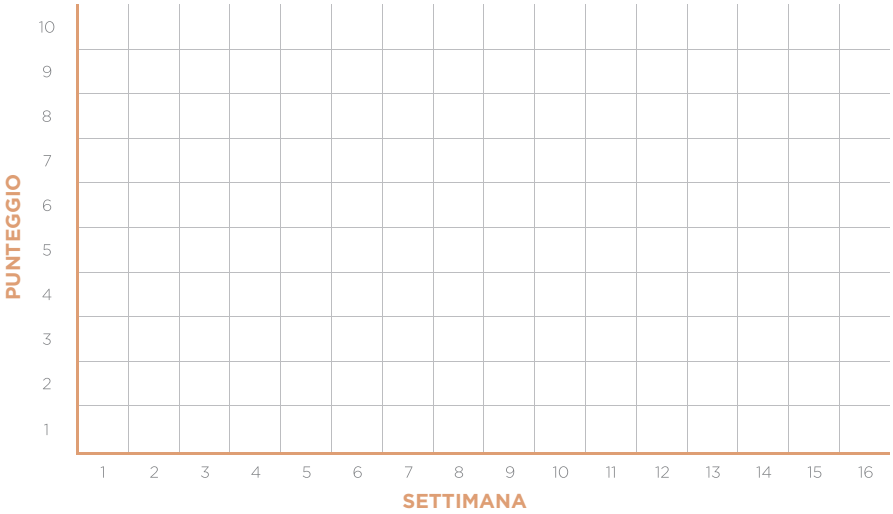
INATTIVITÀ

Indica sul grafico il numero che descrive al meglio quanta difficoltà hai avuto nell'ultima settimana a causa dell'inattività.



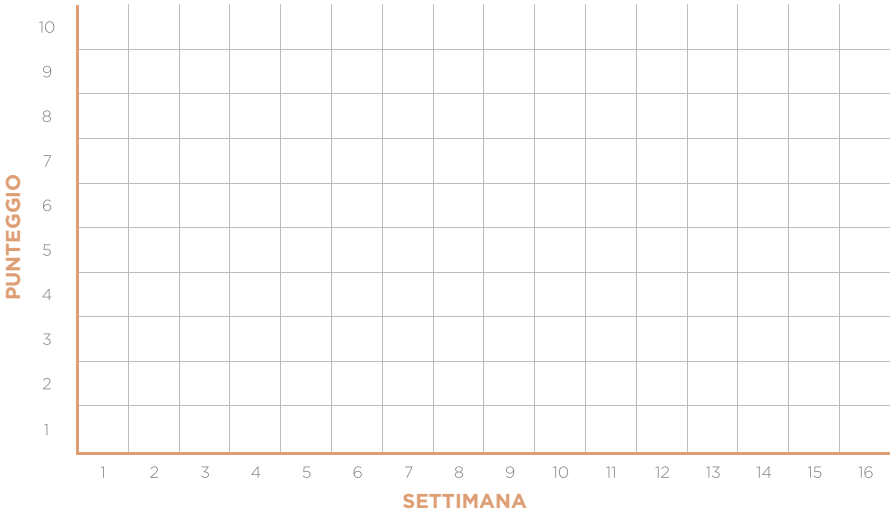
SUDORAZIONE NOTTURNA

Indica sul grafico il valore che descrive al meglio quanta difficoltà hai avuto nell'ultima settimana a causa della sudorazione notturna.



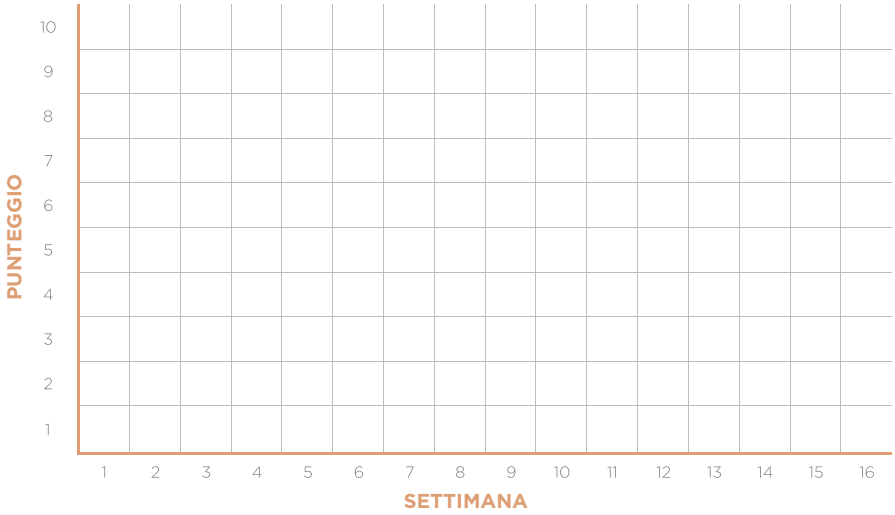
DOLORE ALLE OSSA

Indica sul grafico il valore che descrive al meglio quanta difficoltà hai avuto nell'ultima settimana a causa del dolore osseo diffuso (non dolori articolari o artrite).



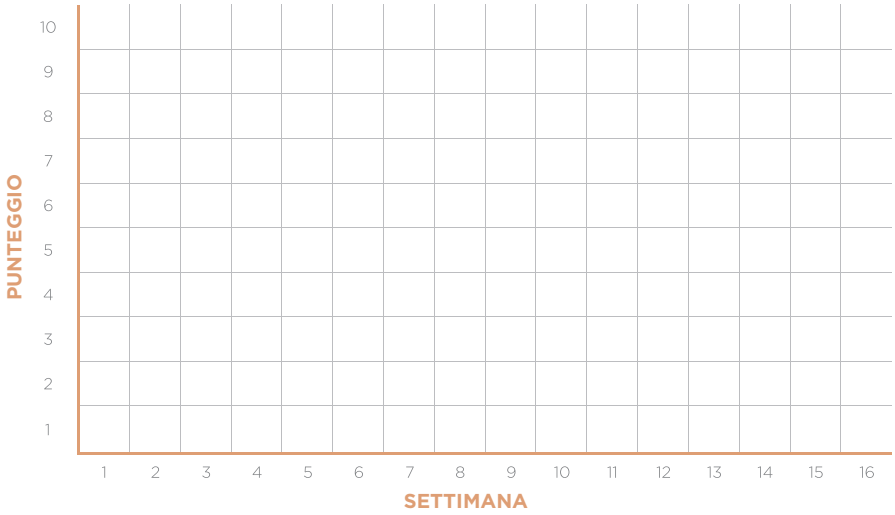
PERDITA DI PESO

Indica sul grafico il valore che descrive al meglio quanta difficoltà hai avuto nell'ultima settimana a causa della perdita di peso involontaria.



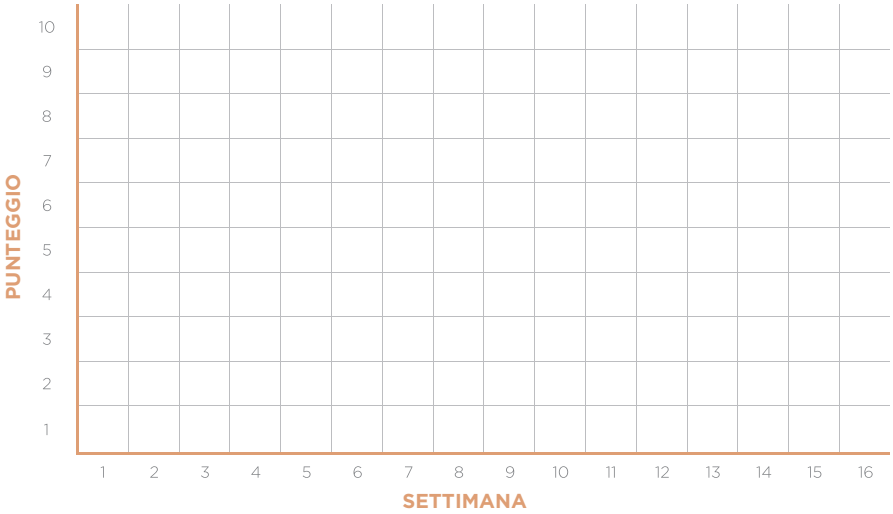
FEBBRE

Indica sul grafico il valore che descrive al meglio quanta difficoltà hai avuto nell'ultima settimana a causa della febbre (più di 37,8°C).



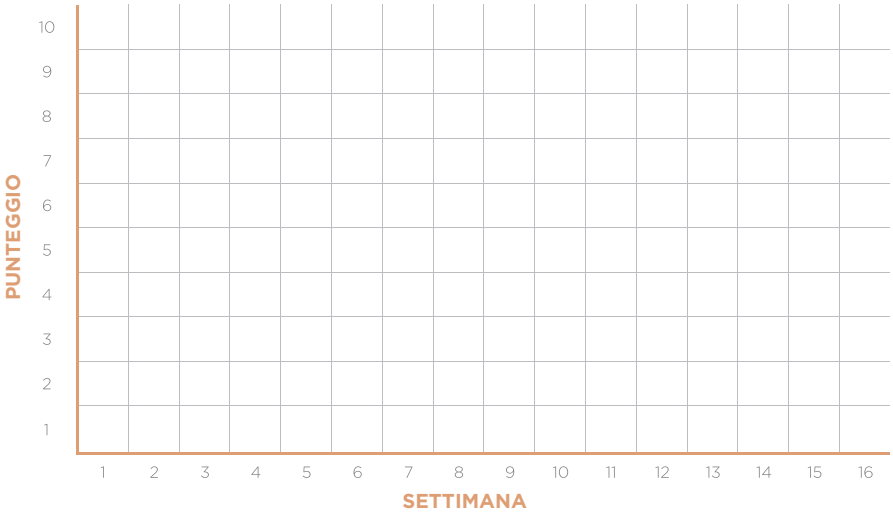
SAZIETÀ PRECOCE

Indicate sul grafico il valore che descrive al meglio quanta difficoltà hai avuto nell'ultima settimana a causa della sazietà precoce.



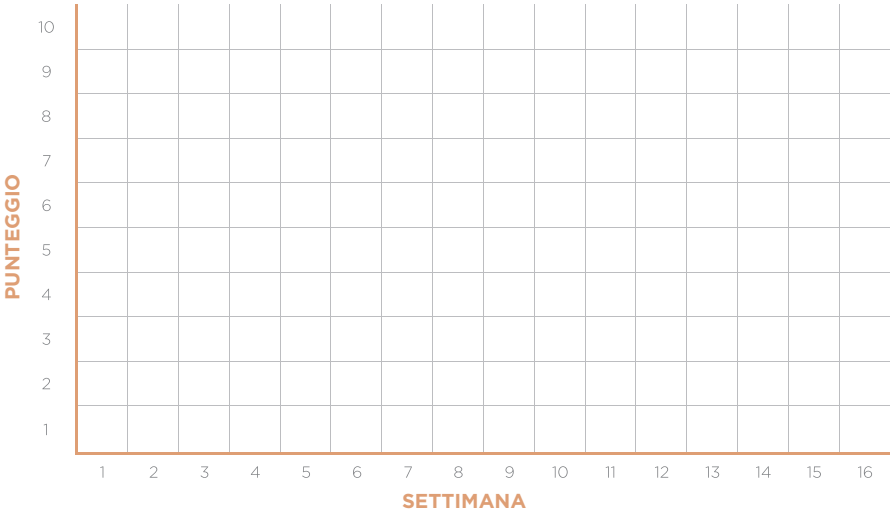
DOLORE ADDOMINALE

Indica sul grafico il valore che descrive al meglio quanta difficoltà hai avuto nell'ultima settimana a causa dei dolori addominali.



ALTRI SINTOMI O PROBLEMI

Descrivi il nuovo sintomo ed indica sul grafico il numero che descrive al meglio quanta difficoltà hai avuto nell'ultima settimana.



SEGUICI SU FACEBOOK

progetto realizzato da

NOVARTIS

in collaborazione con

AIL
ASSOCIAZIONE ITALIANA CONTRO LEUCEMIE LINFOMI E MIELOMA

AIPAMM
ODV

codice aziendale 10210499000
Aprile 2021