



MIELODISPLASIE

Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina

Le sindromi mielodisplastiche (SMD) sono un gruppo eterogeneo di malattie, prevalenti nell'adulto-anziano, caratterizzate da una difettosa produzione, da parte del midollo osseo, di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine. Ne consegue una carenza di tali cellule nel sangue periferico: anemia (carenza di globuli rossi), leucopenia (carenza di globuli bianchi) e piastrinopenia (carenza di piastrine). A livello clinico i principali sintomi e segni che si possono rilevare sono:

- astenia (causata dall'anemia),
- aumentata suscettibilità alle infezioni (causata dalla leucopenia),
- emorragie (causate dalla piastrinopenia).

L'**anemia** è quasi sempre presente, leucopenia e piastrinopenia possono o essere presenti dall'inizio, o insorgere successivamente. Le Sindromi Mielodisplastiche possono aggravarsi nel tempo, ed evolvere verso una leucemia acuta mieloide. Tale evoluzione costituisce un evento grave, in quanto una leucemia acuta mieloide secondaria, che cioè insorge a seguito di una Sindromi Mielodisplastiche, è spesso poco responsiva alla terapia. Non tutte le Sindromi Mielodisplastiche hanno la stessa probabilità di trasformarsi in leucemia acuta mieloide.

Esistono delle **caratteristiche cliniche e di laboratorio** che si associano a una prognosi più o meno severa. E' pertanto possibile stabilire, con un grado ragionevole di approssimazione, il "grado di rischio" in un singolo paziente, cioè la probabilità più o meno elevata di sopravvivere a lungo, oppure di evolvere rapidamente in leucemia acuta mieloide. Sono state identificate delle caratteristiche di laboratorio, che si possono ricavare dall'esame emocromocitometrico, dall'osservazione dello striscio dell'aspirato midollare, e dallo studio dei cromosomi eseguito sulle cellule midollari (cariotipo), che permettono di collocare ogni singolo paziente in una fascia di rischio più o meno elevato.

Tale sistema di valutazione, che consiste nell'assegnare a ogni singolo paziente un "punteggio" complessivo di rischio, viene chiamato IPSS (International Prognostic Scoring System) , e consente di suddividere i pazienti con Sindromi Mielodisplastiche in 4 gruppi:

- 1) basso rischio;
- 2) rischio intermedio-basso;

- 3) rischio intermedio-alto;
- 4) alto rischio.

Nei pazienti dei primi 2 gruppi, caratterizzati da una malattia cronica, con un'aspettativa di sopravvivenza relativamente lunga (diversi anni), lo scopo principale della terapia è quello di correggere l'anemia, leucopenia e piastrinopenia, o, se questo non è possibile, di attuarne le conseguenze cliniche, ed anche, e soprattutto, di migliorare la qualità di vita complessiva. Nei pazienti del terzo e quarto gruppo, caratterizzati da un'aspettativa di vita più breve, e da un rischio di evoluzione in leucemia acuta mieloide entro 1-2 anni, lo scopo principale del trattamento è quello di prolungare la sopravvivenza, di ritardare l'evoluzione leucemica, e, quando questo è possibile (nei pazienti più giovani), quello di eradicare la malattia con il trapianto di cellule staminali allo geniche.

Gli **accertamenti fondamentali** per fare una diagnosi accurata, una corretta valutazione della prognosi, e una conseguente impostazione di una terapia appropriata, sono:

- l'esame emocromocitometrico, o emogramma,
- l'aspirato midollare per esame citologico microscopico
- la citometria delle cellule midollari
- lo studio citogenetico (cariotipo) delle cellule midollari

Sulla base di questi esami, è possibile fare una corretta diagnosi, e collocare il paziente in uno dei 4 gruppi di rischio sopra descritti.

Le Sindromi Mielodisplastiche possono essere distinte, secondo la più recente classificazione WHO (World Health Organization), in:

- 1) anemia refrattaria;
- 2) anemia refrattaria sideroblastica;
- 3) sindrome 5q-;
- 4) citopenia refrattaria con displasia multilineare;
- 5) anemia refrattaria con eccesso di blasti, di tipo I e II.

Tale classificazione, oltre a consentire di distinguere varie forme cliniche di Sindromi Mielodisplastiche, ha anche un valore prognostico (le prime 3 forme hanno una prognosi più favorevole), anche se a tale scopo l'IPSS rimane fondamentale.

Sul **piano terapeutico**, come si è detto, occorre distinguere fra Sindromi Mielodisplastiche a basso rischio (gruppi 1 e 2), e ad alto rischio (gruppi 3 e 4). Per le Sindromi Mielodisplastiche a basso rischio, i principali trattamenti impiegati attualmente, sono:

1. terapia di supporto (trasfusioni)
2. terapia ferro-chelante
3. eritropoietina
4. terapia immunosoppressiva
5. terapie sperimentali (talidomide, lenalidomide)

La terapia di supporto è costituita principalmente da trasfusioni di globuli rossi concentrati, in caso di anemia grave e sintomatica, e da trasfusioni di concentrati piastrinici, in caso di piastrinopenia grave, con sindrome emorragica. Fa parte della terapia di supporto anche il trattamento di eventuali infezioni (batteriche o fungine) con farmaci antinfettivi (antibiotici, antifungini).

La terapia ferro-chelante ha lo scopo di eliminare il ferro in eccesso che si accumula con le trasfusioni di globuli rossi, e che può provocare tossicità a carico di organi vitali (cuore, fegato, ghiandole endocrine). Fino a pochi anni fa l'unico trattamento disponibile era la Deferoxamina (Desferal) per via sottocutanea, ma è ora disponibile un farmaco attivo per via orale, il Deferasirox (Exjade).

L'eritropoietina umana ricombinante (EPO), somministrata per via sottocutanea, è in grado di incrementare la produzione midollare di globuli rossi, e di correggere quindi l'anemia, nel 30-60% dei pazienti con SINDROMI MIELODISPLASTICHE a basso rischio. La percentuale di successo è elevata se si selezionano accuratamente i pazienti sulla base di parametri clinici e di laboratorio (fra cui i livelli di eritropoietina serica) predittivi di risposta favorevole al trattamento.

La terapia immunosoppressiva (con siero antilinfocitario, corticosteroidi, ciclosporina), che costituisce la terapia di elezione dell'aplasia midollare, è indicata soprattutto nelle Sindromi Mielodisplastiche a basso rischio con midollo ipocellulato, e con altre caratteristiche biologiche (es, presenza di cellule con le caratteristiche immunologiche proprie dell'emoglobinuria parossistica notturna) che le avvicinano all'aplasia midollare. Si tratta però di

un trattamento non privo di rischi, legati all'immunosoppressione, per cui è indicato nei pazienti non troppo anziani, e in buone condizioni generali.

Vengono definiti “**terapie sperimentali**” alcuni farmaci non ancora approvati in Italia per il trattamento delle Sindromi Mielodisplastiche, e attualmente somministrabili solo nell'ambito di studi clinici sperimentali. La talidomide è efficace, soprattutto sull'anemia, in circa il 30-40% dei pazienti con Sindromi Mielodisplastiche a basso rischio, ma, a motivo di fastidiosi effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale e periferico (sonnolenza, stipsi, neuropatia periferica), una rilevante quota di pazienti (30-40%) interrompe il trattamento dopo alcuni mesi. La lenalidomide è un derivato della talidomide più potente e meno neurotossico, anche se può provocare una temporanea riduzione dei globuli bianchi e delle piastrine. E' soprattutto efficace (50-70%) nelle Sindromi Mielodisplastiche caratterizzate da una particolare anomalia cromosomica, la delezione del braccio lungo del cromosoma 5 (5q-), da sola o associata ad altre alterazioni.

Per le Sindromi Mielodisplastiche ad alto rischio, l'età del paziente è il fattore più importante per la scelta della terapia. Infatti, se il paziente è relativamente giovane (< 55 anni), ed è disponibile un donatore HLA-compatibile (familiare o meno, in quest'ultimo caso fornito dalla “banca” dei donatori volontari di midollo osseo), il trapianto allogenico di cellule staminali è la prima opzione terapeutica da prendere in considerazione, dopo aver accuratamente informato il paziente circa i rischi di tale terapia (in termini di mortalità e morbilità legate al trapianto, e di possibilità di ricaduta). Il rischio è fondamentalmente determinato dall'età, più o meno giovane, e dalle caratteristiche biologiche della malattia. Se il paziente non può eseguire il trapianto allogenico standard, o per l'età > 55 anni, o per la coesistenza di altre malattie non ematologiche clinicamente rilevanti, in casi particolari si può prendere in considerazione il trapianto allogenico a intensità ridotta (RIC), anche se tale opzione è da valutare con cautela, dopo un'approfondita valutazione e discussione del rapporto rischio/beneficio. Nella maggioranza dei pazienti con Sindromi Mielodisplastiche ad alto rischio il trapianto allogenico non è praticabile a motivo dell'età, per cui le opzioni terapeutiche possibili sono o la sola terapia di supporto o terapie sperimentali (azacitidina, decitabina, e altri farmaci in corso di valutazione)



Redatto Comunicazione, Relazioni esterne aziendali, Ufficio stampa, URP
ASUGI su testi forniti dalla Struttura Complessa Ematologia Clinica

Struttura Complessa EMATOLOGIA

Piazza Ospitale 1 – 34121 Trieste

Tel: 040 – 399 2559; Fax: 040 – 399 2560

Tel: 040 399 2554; Fax: 040 – 399 2560

Revisione 01 – maggio 2022