

Sindromi mielodisplastiche

Le sindromi mielodisplastiche (o mielodisplasie) sono un gruppo di disordini primitivi del midollo osseo che interessano tipicamente, ma non esclusivamente, soggetti anziani e coinvolgono la cellula staminale emopoietica (cioè la cellula midollare progenitrice da cui derivano le cellule che circolano nel sangue periferico: globuli bianchi, globuli rossi e piastrine).

Nelle sindromi mielodisplastiche, la cellula staminale emopoietica matura in modo disordinato (alterazioni morfologiche: dismielopoiesi) e inefficace (emopoiesi inefficace).

Le sindromi mielodisplastiche sono malattie clonali in quanto gli elementi delle tre serie maturative midollari derivano tutte dalla stessa cellula progenitrice la quale ha acquisito una alterazione genetica ad impronta displastica.

Il difetto maturativo midollare determina tipicamente anemia (refrattaria al trattamento), neutropenia, e piastrinopenia persistenti (o varie combinazioni delle stesse).

La storia naturale della malattia, in assenza di trattamento, è caratterizzata da un progressivo aggravamento dell'emopoiesi inefficace e dei sintomi ad essa correlati (affaticabilità e dispnea da sforzo imputabili all'anemia, complicanze infettive secondarie alla neutropenia, emorragie da piastrinopenia), e da un rischio di evoluzione in leucemia acuta mieloide.

Frequenza e cause delle sindromi mielodisplastiche

In Europa, l'incidenza complessiva è di circa 8 casi ogni 100.000 persone per anno.

Nei soggetti di età inferiore a 30 anni è di 1 caso ogni 100.000 persone per anno, mentre oltre i 70 anni di età l'incidenza è di 35 casi ogni 100.000 persone per anno.

In una serie di 478 pazienti studiati presso la Clinica Ematologica di Pavia nel periodo 1990-2003, l'età mediana alla diagnosi è stata di 66 anni (con lieve prevalenza del sesso maschile); il 12% dei pazienti aveva meno di 50 anni.

Le sindromi mielodisplastiche derivano dalla proliferazione clonale di un progenitore emopoietico che sfugge ai meccanismi di controllo della produzione delle cellule del sangue e si traduce in un quadro di emopoiesi inefficace.

L'analisi cromosomica in pazienti affetti da sindromi mielodisplastiche ha evidenziato la presenza di anomalie acquisite clonali nel 30-70% dei casi, alcune delle quali ricorrono con maggiore frequenza (coinvolgenti i cromosomi 5, 7, 8 e 20), tuttavia i meccanismi molecolari responsabili della trasformazione neoplastica sono ancora in gran parte sconosciuti.

Alcuni fattori ambientali (come l'esposizione ad agenti tossici quali solventi organici, pesticidi, radiazioni ionizzanti, terapie citostatiche) rappresentano fattori di rischio che possono influire sulla comparsa delle sindromi mielodisplastiche.

Nuove conoscenze sulla malattia

· *Clonalità*

Una malattia ematologica (come le sindromi mielodisplastiche) si definisce clonale in quanto la proliferazione cellulare che la caratterizza prende origine da un unico progenitore malato.

La dimostrazione dei marcatori di clonalità si basa sull'identificazione di anomalie citogenetiche acquisite, o, nella popolazione femminile, sulla dimostrazione dell'inattivazione casuale di un cromosoma X.

Lo studio della clonalità sfrutta metodiche molecolari fondate sul riconoscimento del cromosoma X attivo e inattivo, mediante la diversa espressione di metilazione del DNA, nelle pazienti eterozigoti per i polimorfismi del gene PGK (fosfoglicerato-chinasi) e HUMARA (recettore degli ormoni androgeni umani).

· Citogenetica molecolare

I meccanismi genetici e molecolari responsabili della trasformazione neoplastica della cellula staminale emopoietica nelle sindromi mielodisplastiche rimangono in gran parte non chiariti.

Nonostante l'analisi cromosomica convenzionale abbia evidenziato la presenza di anomalie acquisite clonali in una porzione di questi pazienti, in molti casi rimane un esame poco informativo, soprattutto quando il cariotipo risulta normale (ossia senza apparenti alterazioni citogenetiche).

Molti Laboratori di Citogenetica Molecolare applicano metodologie di Fluorescence In Situ Hybridation (FISH) per lo studio in particolare dei pazienti a cariotipo normale e dei pazienti in cui l'indagine citogenetica "classica" non ha avuto successo.

L'efficacia dell'approccio è stata dimostrata in uno studio condotto su una serie di pazienti con sindrome mielodisplastica con citogenetica convenzionale normale, in cui è stato possibile individuare tramite analisi FISH una anomalia clonale "criptica" in circa il 20% dei soggetti.

Presso molti laboratori di Biologia Molecolare sono inoltre allo studio applicazioni di tecniche citogenetiche-molecolari di ancora più recente acquisizione.

In particolare, la Comparative Genomic Hybridisation (CGH) che permette di individuare eventuali sbilanciamenti del DNA cellulare (nel senso di perdita o acquisizione, di delezioni o inserzioni di materiale genetico) in cellule patologiche rispetto ad un riferimento sano.

La combinazione della CGH con la tecnologia dei complementary DNA (cDNA) microarray potrà permettere l'identificazione di eventuali danni a livello di singoli geni potenzialmente coinvolti nella patogenesi delle sindromi mielodisplastiche.

· Immunofenotipo delle sindromi mielodisplastiche

La citometria a flusso multiparametrica è una tecnica che si basa sul riconoscimento di antigeni cellulari (molecole a struttura proteica) mediante il legame con anticorpi fluorescenti, che solo recentemente è stata applicata allo studio delle sindromi mielodisplastiche. Recentemente è stato elaborato un approccio citofluorimetrico per l'identificazione degli aspetti tipici delle sindromi mielodisplastiche, che si dimostra utile nella diagnosi di casi particolarmente difficoltosi.

Sono inoltre in corso studi focalizzati sugli aspetti biologici di queste malattie riguardanti in particolare lo studio dei meccanismi dell'apoptosi (ovvero il processo che regola in maniera programmata la morte cellulare e che è alterato nelle sindromi mielodisplastiche risultando in emopoiesi inefficace) e la determinazione di parametri correlati allo stato di instabilità genetica (come la lunghezza dei telomeri, sequenze di DNA che hanno un ruolo stabilizzatore dei cromosomi e che, quando alterate, possono predisporre alla trasformazione tumorale). L'obiettivo degli studi biologici è quello di contribuire alla definizione di nuovi parametri diagnostici e prognostici nelle sindromi mielodisplastiche.

Presentazione clinica

In una serie di 478 pazienti con sindrome mielodisplastica osservati presso la Clinica Ematologica di Pavia, al momento della diagnosi i pazienti riferivano più comunemente sintomi correlabili all'anemia, quali affaticabilità (astenia) di grado variabile e difficoltà respiratoria (dispnea), soprattutto in concomitanza di sforzi fisici.

Sintomi meno frequenti erano gli episodi infettivi e le manifestazioni emorragiche.

Le infezioni (conseguenti alla neutropenia) sono risultate per la maggior parte di tipo batterico, a carattere recidivante e a lenta risoluzione.

Nel caso di calo dei valori piastrinici (piastrinopenia) la manifestazione clinica più importante era la comparsa di porpora, ecchimosi o ematomi in occasione di traumi, più raramente epistassi, gengivorragia o sanguinamenti del tratto gastro-enterico.

Infine un una certa percentuale di pazienti, la diagnosi è stata occasionale, cioè sospettata sulla base di alterazioni emerse da un esame emocromocitometrico eseguito nel corso di accertamenti di routine.

All'esame obiettivo, in una percentuale ridotta di casi (circa il 15%) sono state riscontrate epatomegalia, splenomegalia o linfadenomegalie.

All'esame emocromocitometrico (più comunemente chiamato emocromo), il quadro ematologico è caratterizzato da una citopenia mono- bi- o tri-lineare:

- anemia (emoglobina < 12 g/dl) normocitica o lievemente macrocitica (volume globulare aumentato) con reticolociti non aumentati
- neutropenia (< 1800/ μ L)
- piastrinopenia (< 100.000/ μ L)

L'esame dello striscio di sangue periferico rivela la presenza di anomalie morfologiche, a carico dei granulociti neutrofili, dei globuli rossi, e/o delle piastrine.

L'esame citologico del midollo osseo (mieloaspirato) evidenzia generalmente una ipercellularità midollare, con anomalie morfologiche a carico di una o più linee maturative: diseritropoiesi (linea eritroide), disgranulopoiesi (linea mieloide), dismegacariopoiesi (linea megacariocitica).

Criteri di diagnosi e classificazione

Le sindromi mielodisplastiche rappresentano un gruppo eterogeneo di disordini primitivi del midollo osseo. Sono state classificate fino ad oggi secondo la proposta formulata dal French-American-British (FAB) Cooperative Group nel 1982.

Questa classificazione si avvale esclusivamente di criteri morfologici (citopenia, displasia midollare, % di cellule immature o blastiche nel sangue periferico e midollo, % di sideroblasti midollari). Essa distingue 5 forme:

- anemia refrattaria (RA)
- anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (RARS)
- anemia refrattaria con eccesso di blasti (RAEB)
- anemia refrattaria con eccesso di blasti in trasformazione (RAEB-t)
- leucemia mielomonocitica cronica (CMML)

Nell'Ottobre 2002 è stata formulata la nuova classificazione della World Health Organization (WHO), che incorpora molte definizioni del sistema FAB, ma definisce con maggior precisione alcuni sottotipi, utilizzando non solo criteri morfologici ma anche biologici e citogenetico-molecolari.

Essa distingue 6 forme principali:

- anemia refrattaria (RA)
- anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (RARS)
- citopenia refrattaria (senza o con sideroblasti ad anello) con displasia multilineare (RCMD, RS-RCMD)
- anemia refrattaria con eccesso di blasti (RAEB1 e RAEB2)
- sindrome 5q- (5q)
- sindromi mielodisplastiche non classificabili.

Le principali differenze rispetto alla classificazione precedente riguardano:

- a) l'esclusione del sottotipo RAEB-t, assimilato alla categoria delle leucemie acute mieloidi;
- b) l'eliminazione del sottotipo CMML collocato in un gruppo di disordini mieloidi con caratteristiche sia delle sindromi mielodisplastiche sia delle malattie mieloproliferative (MDS/MPD);

- c) c) la definizione di una nuova entità clinica, la sindrome 5q-, associata a prognosi favorevole

L'insieme dei dati clinici e biologici al momento della diagnosi consente di ottenere indicazioni prognostiche utilizzabili per l'orientamento terapeutico nel singolo paziente.

Il sistema prognostico attualmente più attendibile è l'International Prognostic Scoring System (IPSS).

Questo sistema prende in considerazione la citopenia, la percentuale di blasti midollari ed il cariotipo (alterazioni citogenetiche) ed identifica 4 gruppi di rischio (basso rischio, rischio intermedio-1, rischio intermedio-2, alto rischio) che differiscono significativamente per probabilità di evoluzione leucemica e sopravvivenza.

Quali esami occorre eseguire in un paziente con sospetto di sindrome mielodisplastica?

Esame emocromocitometrico (o emocromo) con conteggio dei reticolociti e striscio di sangue periferico:

consente di valutare il grado dell'anemia (attraverso il valore di emoglobina) e le sue caratteristiche (attraverso gli indici eritrocitari: volume globulare medio MCV, contenuto emoglobinico corpuscolare medio MCH, concentrazione emoglobinica corpuscolare media MCHC); il grado di neutropenia e piastrinopenia.

Lo striscio di sangue periferico consente la valutazione di eventuali alterazioni morfologiche delle cellule ematiche e della presenza di cellule immature (blasti).

Esami del metabolismo del ferro (Sideremia, Transferrina, Total Iron Binding Capacity - TIBC, Ferritina, Recettore Solubile della Transferrina - sTfR):

consentono la valutazione di una eventuale carenza o sovraccarico di ferro.

Esami di funzionalità epato-renale, indici di flogosi, elettroforesi delle proteine:

consentono l'esclusione di patologie concomitanti che possono dare quadri di anemia/citopenia (epatopatie croniche, insufficienza renale, stati infiammatori cronici)

Dosaggio di Vitamina B12 e Folati:

consente la valutazione di una eventuale carenza di questi fattori che si associa a un quadro di anemia

Dosaggio della Eritropoietina sierica:

l'eritropoietina è fisiologicamente secreta a livello renale in rapporto al grado di iposia tissutale e stimola la produzione midollare di eritrociti in rapporto al fabbisogno dell'organismo. Il suo dosaggio sierico è in grado di predire l'efficacia del trattamento con eritropoietina ricombinante.

Citologia midollare (colorazioni Giemsa e Perls):

consente la valutazione del grado di displasia delle linee emopoietiche, e la quantificazione della quota di sideroblasti ad anello e di elementi blastici midollari

Biopsia ossea:

consente di valutare l'istologia midollare nei casi di sindromi mielodisplastiche con scarsa cellularità midollare e l'eventuale presenza di fibrosi midollare

Immunofenotipo (citometria a flusso su sangue midollare):

rappresenta un complemento diagnostico (distribuzione delle popolazioni midollari, analisi dei difetti morfologici-maturativi, quantificazione e caratterizzazione antigenica degli elementi blastici), e costituisce un metodo di analisi di alcuni aspetti biologici di queste patologie (apoptosi).

Indagini colturali (colture di progenitori emopoietici eseguite su sangue midollare):

danno informazioni riguardo alla capacità di generare colonie da parte dei progenitori emopoietici. Utile nella diagnosi differenziale con patologie ad impronta mieloproliferativa o aplastica.

Citogenetica classica (cariotipo con tecnica di bandeggio G su sangue midollare):

consente di individuare anomalie cromosomiche clonali acquisite.

E' essenziale nella determinazione della prognosi delle sindromi mielodisplastiche.

E' informativa in percentuali variabili tra il 30 e l'80% dei casi. Inoltre può non risultare sufficientemente informativa (circa il 30% di cariotipi normali)

Citogenetica molecolare (tecnica di ibridazione in situ fluorescente - FISH - su sangue midollare):

utile nella definizione di anomalie citogenetiche criptiche in pazienti con cariotipo normale o in pazienti in cui l'analisi citogenetica classica è fallita.

Clonalità (indagine su sangue periferico con tecnica molecolare - PCR):

fornisce informazioni sulla natura clonale dell'emopoiesi, di utilità complementare alla diagnosi clinica.

Quali altre patologie bisogna escludere per la diagnosi di sindrome mielodisplastica?

Altre forme di anemia:

- anemia da insufficienza renale
- anemia da malattie croniche
- anemia diseritropoietica congenita
- anemie da alterata sintesi di DNA (carenza di vitamina B12 e folati)
- anemie da alterata sintesi di emoglobina (anemia ferrocarenziale, anemie sideroblastiche congenite, talassemie, anemia falciforme)
- anemie emolitiche
- aplasie midollari
- emoglobinuria parossistica notturna (EPN)
- sindromi mieloproliferative

Il decorso della malattia

Infezioni.

La comparsa di complicanze infettive rappresenta un evento frequente nei pazienti affetti da sindromi mielodisplastiche.

La causa di questa suscettibilità agli agenti infettivi è dovuta in gran parte allo stato di immunosoppressione causato dalla neutropenia (i neutrofili sono i primi effettori della risposta infiammatoria/immunitaria).

La maggior parte delle infezioni è di tipo batterico, con localizzazione più frequente a livello delle vie respiratorie. Il trattamento con antibiotici ad ampio spettro rappresenta il presidio terapeutico principale per ottenere la risoluzione del quadro.

Fabbisogno trasfusionale e sovraccarico di ferro (emocromatosi secondaria).

L'analisi dei pazienti in cura presso la Clinica Ematologica di Pavia nel periodo 1990-2003 rivela che il 58% dei soggetti con sindrome mielodisplastica esegue trasfusioni di globuli rossi concentrati per mantenere i valori di emoglobina a livelli accettabili.

La complicanza più importante della terapia trasfusionale prolungata (oltre 20 trasfusioni) è rappresentata dal sovraccarico di ferro che si accumula nei tessuti, in particolare fegato, cuore, pancreas e cute (quadro di emocromatosi secondaria).

L'incidenza di segni di sovraccarico di ferro nella casistica di Pavia è pari al 16% dei pazienti con sindrome mielodisplastica. Se non adeguatamente trattato il sovraccarico di ferro può provocare disturbi come insufficienze epatica, insufficienza cardiaca e diabete. I danni tissutali descritti possono essere prevenuti attraverso la terapia chelante, cioè con farmaci che favoriscono l'eliminazione dell'eccesso di ferro.

Evoluzione in leucemia acuta mieloide.

I pazienti affetti da sindrome mielodisplastica presentano un rischio di evoluzione in leucemia acuta mieloide. Tale rischio non è uguale per tutti i soggetti ed è prevedibile in base allo score prognostico IPSS.

Nei 478 pazienti curati presso la Clinica Ematologica Pavia negli anni 1990-2003, la percentuale di evoluzione in leucemia acuta è stata del 9% per i pazienti con IPSS basso, del 26% e 39% rispettivamente per i pazienti con IPSS intermedio 1 e 2 e del 68% per i pazienti con IPSS alto.

Terapia delle sindromi mielodisplastiche

Nel 2002, l'Ematologia di Pavia ha coordinato una serie di incontri tra esperti nell'ambito della Società Italiana di Ematologia (SIE) che ha portato alla definizione delle linee guida per il trattamento delle sindromi mielodisplastiche.

Tali indicazioni, recentemente aggiornate, rappresentano lo standard di riferimento terapeutico.

L'approccio terapeutico moderno delle sindromi mielodisplastiche viene valutato in funzione delle caratteristiche del paziente (età, performance status), e della malattia (score prognostico IPSS).

I pazienti con basso rischio secondo l'IPSS (ossia con minore probabilità di evoluzione in leucemia acuta mieloide) sono candidati a trattamenti di supporto per la correzione della citopenia periferica. Viceversa, i pazienti con rischio intermedio e alto secondo l'IPSS (ossia con probabilità maggiore di evoluzione in leucemia) sono candidati ad un trattamento specifico, differenzialmente modulato in base all'età (sono considerati trattabili con terapia specifica i pazienti fino a 75 anni) e alle condizioni generali.

Quali terapie sono disponibili attualmente per la cura delle sindromi mielodisplastiche?

Il Trapianto Allogenico di Progenitori Emopoietici (Trapianto di Midollo Osseo)

a) Trapianto allogenico di progenitori emopoietici con condizionamento mieloablativo
Il trapianto di cellule staminali emopoietiche allogenico (da fratello compatibile o da donatore non familiare dalle liste del registro internazionale donatori midollo osseo) è oggi l'unica possibilità di guarigione per i pazienti affetti da sindrome mielodisplastica.

La sopravvivenza libera da malattia a 5 anni dal trapianto è variabile tra il 23 al 60% dei pazienti a seconda dell'età, delle condizioni generali del paziente, del tipo di terapia di condizionamento e del grado di compatibilità donatore/ricevente.

Quali sono i pazienti candidati al trapianto allogenico con condizionamento mieloablativo?

- pazienti a rischio intermedio I e II ed alto rischio secondo l'IPSS
- di età inferiore a 55 anni
- con donatore familiare o non correlato HLA compatibile.
- in assenza di gravi patologie associate

b) Trapianto allogenico di progenitori emopoietici con condizionamento non-mieloablativo (mini-trapianto)

Nei pazienti di età superiore a 55 anni o in condizioni generali non ottimali, il trapianto allogenico è stato finora generalmente sconsigliato per l'elevato rischio di complicanze dovute al regime di condizionamento.

Tuttavia, alcune evidenze sperimentali e cliniche hanno condotto recentemente alla applicazione di regimi di condizionamento di intensità ridotta, con l'obiettivo di ridurre la tossicità della procedura trapiantologica ed estenderne l'indicazione a pazienti in età avanzata o in scadenti condizioni generali.

Quali sono i pazienti candidati al trapianto allogenico non-mieloablativo (mini-trapianto)?

- pazienti a rischio intermedio I e II ed alto rischio secondo l'IPSS
- di età non superiore a 65 anni per cui non esiste indicazione al trapianto standard
- con donatore familiare HLA compatibile.

Terapie per pazienti non candidati al Trapianto Allogeneico di Progenitori Emopoietici

a) Chemioterapia ad alte dosi e trapianto autologo di progenitori emopoietici circolanti

Si tratta di un regime chemioterapico ad alte dosi che utilizza farmaci simili a quelli impiegati per il trattamento delle leucemie acute mieloidi, con le quali le sindromi mielodisplastiche presentano diverse analogie cliniche e biologiche.

Il trapianto autologo di progenitori emopoietici circolanti (cioè raccolti dal paziente stesso) viene proposto nei casi di pazienti che abbiano ottenuto una risposta ematologia completa alla chemioterapia e che abbiano a disposizione una raccolta di progenitori emopoietici adeguata per la procedura trapiantologia.

Quali sono i pazienti candidati ad una chemioterapia ad alte dosi ed eventuale trapianto autologo?

- pazienti a rischio intermedio I e II e ad alto rischio secondo l'IPSS
- in assenza di patologie gravi associate
- di età inferiore a 55 anni
- in assenza di donatore HLA compatibile.

b) Farmaci Ipometilanti (5 - Azacitidina e Decitabina)

Il grado di metilazione del DNA è correlato inversamente allo stato trascrizionale dei geni. La elevata metilazione (ipermetilazione) di geni coinvolti nel controllo del ciclo cellulare e dell'apoptosi (morte programmata), denominati oncosoppressori, svolge un ruolo importante nei processi di trasformazione neoplastica (tumorale).

Il razionale dell'impiego di farmaci ipometilanti come 5-Azacitidina e Decitabina nelle sindromi mielodisplastiche risiede nel fatto che l'ipermetilazione di sequenze specifiche di DNA è implicata nella patogenesi di queste malattie.

Quali sono i pazienti candidati ad una terapia con farmaci ipometilanti?

- pazienti a rischio intermedio II e ad alto rischio secondo l'IPSS
- di età inferiore a 75 anni
- non candidati a trapianto allogeneico di progenitori emopoietici o a chemioterapia.

c) Terapia Immunosoppressiva con Globulina Antilinfocitaria e Ciclosporina A

L'impiego di trattamenti immunosoppressivi nelle sindromi mielodisplastiche è basato su evidenze sperimentali che indicano che reazioni di tipo autoimmunitario mediate da cloni di linfociti T possono avere un effetto soppressivo della proliferazione midollare e contribuire al quadro di citopenia periferica in queste patologie.

I farmaci immunosoppressivi attualmente disponibili per questo tipo di terapia sono le Globuline Antilinfocitarie e la Ciclosporina A.

Quali sono i pazienti candidati ad una terapia con farmaci immunosoppressivi?

- pazienti a rischio basso e intermedio I secondo l'IPSS o con midollo ipoplastico
- di età inferiore a 65 anni
- con particolare aplotipo dei geni HLA (DRB1 - 15)
- non candidati a trapianto allogeneico di progenitori emopoietici o a chemioterapia.

d) Androgeni (Danazolo)

La terapia con androgeni (Danazolo) sfrutta il potenziale di questi ormoni emerso in alcuni studi sperimentali di stimolare l'emopoiesi normale (soprattutto la filiera megacariocitaria) e di sopprimere la proliferazione del clone displastico.

Quali sono i pazienti candidati ad una terapia con Danazolo?

- pazienti con citopenia periferica e non candidati ad altre terapie

Terapia di supporto

Finalità della terapia di supporto

Lo scopo della terapia di supporto è la correzione della citopenia periferica (anemia e piastrinopenia), mantenendo i valori di emoglobina entro livelli accettabili e riducendo il rischio emorragico.

La conseguenza diretta in particolare del miglioramento del grado di anemia è il miglioramento della qualità di vita del paziente

a) Trasfusioni di globuli rossi concentrati e piastrine

Il supporto con globuli rossi concentrati e con trasfusioni piastriniche sono indicate rispettivamente per pazienti con valori di emoglobina < 8 g/dl e piastrine < 10.000/ μ L

b) Terapia Chelante del Ferro

La terapia chelante è indicata nei pazienti con segni di sovraccarico di ferro, solitamente politrasfusi. Il farmaco standard è rappresentato dalla Deferoxamina che può essere somministrata endovena o sottocute.

I maggiori problemi legati alla fattibilità e applicabilità di questa terapia sono legati per l'infusione in vena alla necessità di eseguirla in regime ospedaliero, per l'infusione sottocutanea per i lunghi tempi in termine di ore di terapia richiesti.

Del tutto recentemente si è reso disponibile anche in Italia un nuovo chelante del ferro che può essere assunto per bocca, con notevoli vantaggi di fattibilità e tollerabilità della terapia. Questo nuovo farmaco (Deferasirox) è disponibile per i pazienti che non tollerano la Deferoxamina.

c) Eritropoietina Ricombinante Umana (rHuEPO)

L'eritropoietina è un ormone fisiologicamente secreto a livello renale in rapporto al grado di ipossia tissutale e stimola la produzione midollare di eritrociti in rapporto al fabbisogno dell'organismo. L'eritropoietina umana è stata riprodotta con tecnica ricombinate (rHuEPO) per uso farmacologico.

Il trattamento con eritropoietina ricombinante è indicato in pazienti affetti da sindrome mielodisplastica con bassa percentuale di cellule immature midollari (<5% blasti) e consente in alcuni casi (circa il 25% dei pazienti trattati) di aumentare sensibilmente i livelli di emoglobina e/o di ridurre in modo significativo il fabbisogno trasfusionale.

Il dosaggio dell'eritropoietina sierica in questi pazienti è in grado di predire con una certa precisione la risposta al trattamento (vi è maggior probabilità di risposta se l'eritropoietina sierica è < 200 mU/ml).

Le più comuni domande dei pazienti affetti da sindromi mielodisplastiche

Che tipo di malattie sono le sindromi mielodisplastiche?

- Sono un gruppo eterogeneo di malattie clonali dei progenitori emopoietici del midollo osseo
- Sono malattie che colpiscono prevalentemente la popolazione anziana
- Sono caratterizzate da citopenia periferica (anemia, neutropenia, piastrinopenia)
- Presentano rischio variabile di evoluzione in leucemia acuta mieloide

Quali sono le cause delle sindromi mielodisplastiche?

- Un danno genetico acquisito della cellula staminale emopoietica
- L'alterazione genetica provoca un difetto differenziativo e maturativo della cellula staminale emopoietica (emopoiesi inefficace)
- I meccanismi molecolari alla base delle sindromi mielodisplastiche sono in gran parte sconosciuti
- L'esposizione a tossici (solventi, radiazioni, chemioterapia) aumenta il rischio di sviluppare sindromi mielodisplastiche

Le sindromi mielodisplastiche hanno rischio di trasmissione genetica?

- No

Come si possono sospettare le sindromi mielodisplastiche?

- Da alcuni sintomi (affaticabilità, dispnea respiratoria), dalla comparsa di manifestazioni emorragiche o di infezioni recidivanti o a lenta risoluzione
- Da un emocromo con bassi valori di emoglobina o globuli bianchi o piastrine

Quali sono gli accertamenti da eseguire per valutare meglio queste malattie?

- Emocromo con reticolociti e striscio di sangue periferico
- Esami del metabolismo del ferro
- Dosaggio eritropoietina sierica
- Mieloaspirato e Biopsia Ossea
- Analisi immunofenotipico, citogenetica, colturale su sangue midollare
- Studio della clonalità

Esiste la possibilità di conoscere anticipatamente la prognosi e il rischio di evoluzione in leucemia acuta?

- Lo score IPSS combina parametri clinici e biologici alla diagnosi e fornisce indicazioni prognostiche attendibili su sopravvivenza e rischio di evoluzione leucemica

Che terapie sono disponibili per la cura delle sindromi mielodisplastiche?

- Il trapianto allogenico di progenitori emopoietici offre ad oggi l'unica possibilità di guarigione
- Per i pazienti non candidati al trapianto allogenico esistono terapie alternative (con scopo di contenimento della malattia): chemioterapia ad alte dosi, trapianto autologo, farmaci ipometilanti, farmaci immunosoppressivi

Che cosa è il trapianto di midollo allogenico?

- Il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche è una procedura terapeutica che ha come obiettivo l'eradicazione dell'emopoiesi del ricevente che viene totalmente o parzialmente sostituita da quella di un donatore sano HLA-compatibile
- L'eradicazione dell'emopoiesi del ricevente viene ottenuta con l'impiego di un condizionamento chemio-radioterapico
- Le cellule staminali emopoietiche possono essere prelevate dal midollo osseo (in anestesia generale) o dal sangue periferico (dopo stimolazione con fattori di crescita) di un familiare (fratello o sorella) o di un donatore volontario HLA identici (compatibili)

Quali sono i benefici e i rischi del trapianto di midollo allogenico?

- Il trapianto allogenico di progenitori emopoietici offre ad oggi l'unica possibilità di guarigione per i pazienti affetti da sindrome mielodisplastica
- Tuttavia la procedura può essere complicata da infezioni e dalla cosiddetta malattia del trapianto verso l'ospite (Graft versus Host Disease)

Che cosa è il trapianto di midollo allogenico non mieloablativo (mini trapianto)?

- Il trapianto non mieloablativo è caratterizzato da un regime di condizionamento di intensità ridotta rispetto ad un trapianto standard con l'obiettivo di ridurre la tossicità legata alla procedura
- Questo consente di estendere l'indicazione al trapianto in soggetti di età superiore a 55 anni (considerata età limite per un trapianto standard)

Quando è indicato il trapianto di midollo allogenico?

- Pazienti a rischio intermedio I e II ed alto rischio secondo l'IPSS
- Età inferiore a 55 anni (con condizionamento mieloablativo) e tra 55 e 65 anni (non mieloablativo - mini)
- Disponibilità di donatore HLA compatibile
- Assenza di gravi patologie associate

Quando è indicato l'uso della chemioterapia ad alte dosi?

- Pazienti a rischio intermedio I e II ed alto rischio secondo l'IPSS
- Età inferiore a 55 anni

- Assenza di donatore HLA compatibile.
- Assenza di patologie gravi associate

Quando è indicato l'uso dei farmaci ipometilanti?

- Pazienti a rischio intermedio II ad alto rischio secondo l'IPSS
- Età inferiore a 75 anni
- Non candidati a trapianto allogenico di progenitori emopoietici o a chemioterapia

Quando è indicato l'uso dei farmaci immunosoppressivi?

- Pazienti a rischio basso e intermedio I secondo l'IPSS
- Età inferiore a 65 anni
- Non candidati a trapianto allogenico di progenitori emopoietici o a chemioterapia

Come si fa a stabilire correttamente il tipo di trattamento per ciascun paziente?

- La terapia per ciascun paziente deve essere personalizzata e decisa in base: allo score IPSS, all'età e alle condizioni cliniche generali

Tutti i pazienti con sindrome mielodisplastiche devono ricevere un trattamento specifico?

- No
- I pazienti a basso rischio IPSS (con scarsa probabilità di progressione leucemica), ed i pazienti più anziani (>75 anni) indipendentemente dal rischio IPSS non sono candidati a trattamenti specifici

Quale è il trattamento usualmente consigliato dalla Clinica Ematologica di Pavia?

- L'Ematologia di Pavia segue le linee guida per della Società Italiana di Ematologia orientate secondo l'età, il rischio IPSS e il performance status del paziente

Quale è il ruolo della terapia di supporto?

- Correzione della citopenia periferica (anemia, piastrinopenia)
- Miglioramento della qualità di vita

Quale è il rischio di una terapia trasfusionale prolungata?

- L'accumulo tissutale di ferro (emocromatosi secondaria) che può causare insufficienza epatica, cardiaca e diabete

È possibile prevenire i danni da terapia trasfusionale prolungata?

- Sì, attraverso i farmaci chelanti del ferro

Esistono trattamenti alternativi alla terapia trasfusionale per correggere l'anemia nelle sindromi mielodisplastiche?

- Sì, attraverso l'uso dell'eritropoietina ricombinante umana

Quando è indicato l'uso della eritropoietina ricombinate umana?

- Pazienti con sindrome mielodisplastica a basso rischio IPSS
- Dosaggio eritropoietina sierica < 200 mU/ml

E' indicato l'uso di fattori di crescita diversi dall'eritropoietina ricombinante per la correzione della citopenia periferica?

- Attualmente no