

LE SINDROMI MIELODISPLASTICHE

Inquadramento nosografico e gestione clinica pratica

Focus on

DONATO MANNINA, MARIO POLLICITA*, UMBERTO ALECCI*,
CONCETTA BONFIGLIO*, MAURA BRUGIATELLI
U.O.C. Ematologia, Azienda Ospedaliera Papardo, Messina
Medici di Medicina Generale, SIMG Messina;

Con il termine di *mielodisplasie* o *sindromi mielodisplastiche* si intende un gruppo di malattie in cui l'alterazione fondamentale è l'incapacità delle cellule staminali del midollo emopoietico di produrre cellule mature quantitativamente e qualitativamente normali.

Il difetto a carico delle cellule staminali può assumere diversi aspetti e ciò sta alla base della notevole variabilità del quadro clinico, degli esami di laboratorio e del decorso della malattia.

In linea di massima è possibile affermare che le cellule staminali difettose danno origine a cellule a loro volta anormali che vanno incontro ad *apoptosi*, cioè muoiono nel midollo prima ancora di dare origine a cellule normali. Di conseguenza le cellule mature di una o, più spesso, di tutte e tre le linee emopoietiche tendono a diminuire nel sangue periferico.

L'alterazione emopoietica è clonale. Ciò significa che essa interessa una popolazione cellulare che ha origine da un unico stipite cellulare. Questa caratteristica è comune a tutte le malattie tumorali e quindi anche alle oncoemopatie. Si capisce pertanto l'uso dei termini *preleucemia* e *leucemia subacuta*, utilizzati in passato per identificare una parte di queste patologie e la loro possibile evoluzione verso una leucemia acuta.

Le forme che limitano la loro espressione ad una condizione di anemia più o meno severa (le cosiddette anemie refrattarie) o che si manifestano con alterazioni unilineari della serie bianca o piastrinica (leucopenie, piastrinopenie) possono essere tendenzialmente stabili ed avere una scarsa spinta in senso leucemico. Poiché le alterazioni emometriche e spesso anche quelle midollari, specie negli stadi iniziali e nelle forme meno severe, possono essere comuni anche alle condizioni dismielopoietiche secondarie a malattie extraematologiche e/o a condizioni carenziali, l'individuazione di un'anomalia clonale, quale un'alterazione cromosomica, acquisisce una fondamentale importanza nella diagnostica differenziale. Laddove un approfondimento laboratoristico di tal genere non è disponibile, il sospetto diagnostico può essere avvalorato da criteri di ordine clinico quale l'esclusione di disordini cronici concomitanti e, in particolare, di anemie emolitiche croniche, di tumori extraematologici, di precedenti terapie mielotossiche e da criteri *ex iuvantibus* come la risposta a terapie vitaminiche

sostitutive (vitamina B12, acido folico, vitamina B6). Altre condizioni che possono associarsi a manifestazioni che mimano il quadro di presentazione di una sindrome mielodisplastica sono malattie epatiche croniche, infezioni virali (HIV), alcolismo, trattamento con immunosoppressori.

Le mielodisplasie primitive o idiopatiche sono malattie tipiche dei soggetti anziani. Esistono mielodisplasie secondarie a trattamenti terapeutici, che si verificano, anche a distanza di molti anni, in soggetti sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia per pregresse neoplasie. Generalmente nel sangue periferico si evidenzia una citopenia più o meno marcata, mentre la cellularità midollare può essere normale o, frequentemente, aumentata. In una minoranza di casi anche il midollo è povero ed allora può essere difficile una diagnosi differenziale con l'anemia aplastica. Nel sangue periferico si repertano spesso neutrofili iposegmentati, ipogranulati o ipergranulati; è possibile altresì il riscontro di eritroblasti o di eritrociti con residui nucleari. A livello midollare le alterazioni morfologiche sono ancora più rilevanti e variegata, anche se la loro interpretazione risente della valutazione soggettiva dell'esaminatore. È frequente il riscontro di eritroblasti binucleati, cellule in mitosi, ponti internucleari o intercitoplasmatici, estroflessioni citoplasmatiche. La serie bianca è spesso caratterizzata da asincronismi maturativi quali la persistenza di masse nucleolari, iper- o ipogranularità citoplasmatica, forme "monocitoidi". La biopsia osteomidollare con ago di Jamshidi consente inoltre di apprezzare un'anomala disposizione dei precursori mieloidi che dalla normale posizione paratrabecolare si ritrovano spesso in sede intertrabecolare (ALIP). Anche a carico dei megacariociti è possibile rinvenire alterazioni della lobulazione e della segmentazione, nonché della maturazione citoplasmatica.

LA SINTOMATOLOGIA

I sintomi accusati dai pazienti con mielodisplasia sono legati alla diminuzione delle cellule del sangue periferico e alla loro alterata funzione. In Tabella I sono mostrate le anomalie riscontrabili all'esame emocitometrico ed i meccanismi fisiopatologici che conducono ai sintomi e alle complicanze.

TABELLA I
Segni e sintomi.

ALTERAZIONI	MANIFESTAZIONI
Anemia	Astenia, pallore cutaneo-mucoso, palpitazioni, dispnea
Leucopenia, deficit della fagocitosi e della chemiotassi	Infezioni batteriche e/o micotiche, suscettibilità alle infezioni opportunistiche, rischio di SEPSI sistemiche
Piastrinopenia, anomalie dell'aggregazione piastrinica	Petecchie, ecchimosi, epistassi, gengivorragie, ipermenorrea, ematuria, emorragie interne

GLI ESAMI DI LABORATORIO

Una sindrome mielodisplastica potrà essere diagnosticata mediante alcune indagini fondamentali (Tab. II).

Altri esami consentiranno di operare una diagnosi differenziale nei riguardi di altre condizioni cliniche che possono avere una presentazione iniziale analoga (Tab. III).

CLASSIFICAZIONI

Esistono numerosi sistemi di classificazione delle mielo-displasie. La più usata è stata per molto tempo la FAB (*French-American-British*) che prevede cinque tipi principali di malattia, basandosi soprattutto sul numero di blasti presenti nel sangue periferico e nel midollo (Tab. IV).

TABELLA II
Esami di laboratorio utili per la diagnosi.

INDAGINE	REPERTI
Esame emocromocitometrico	Anemia normocromica o lievemente macrocitica, leucopenia, piastrinopenia <i>Le suddette alterazioni possono essere presenti singolarmente o in combinazione</i>
Formula leucocitaria	Granulociti pelgeriani, iposegmentati, ipogranulati, eritroblasti circolanti, eventuali elementi immaturi o blasti, piastrine giganti
Aspirato midollare	Asincronismi maturativi, forme monocitoidi, mitosi, ponti intercitoplasmatici e internucleari, estroflessioni citoplasmatiche, incremento della quota blastica
Biopsia osteomidollare	Anomalie citoarchitettiche e morfologiche, localizzazioni atipiche dei precursori emopoietici
Cariotipo	Anomalie cromosomiche numeriche, traslocazioni, delezioni

TABELLA III
Diagnosi differenziale.

INDAGINE	DIAGNOSI DIFFERENZIALE
Sideremia, ferritinemia, transferrinemia	Anemie carenziali da deficit o da alterato metabolismo del ferro Anemie da disordine cronico (infiammazione, infezioni, neoplasie)
Dosaggio vitamina B12 e acido folico sierici	Citopenie carenziali da malassorbimento o iponutrizione
Dosaggio eritropoietina sierica	Anemia da insufficienza renale
Test di Coombs, bilirubinemia	Anemie emolitiche
LDH	Anemie emolitiche, megaloblastiche

TABELLA IV
Classificazione mielodisplasie secondo F.A.B.

TIPO	BLASTI PERIFERICI	BLASTI MIDOLLARI	ALTRO
Anemia refrattaria (AR)	< 1%	< 5%	
Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (ARSA)	< 1%	< 5%	Sideroblasti ad anello nel midollo >15%
Anemia refrattaria con eccesso di blasti (AREB)	< 5%	< 20%	
Anemia refrattaria con eccesso di blasti in trasformazione (AREB-t)	> 5%	< 30%	
Leucemia mielomonocitica cronica (LMMoC)			Monociti nel sangue periferico > 1000/mmc

Il rischio di trasformazione leucemica è basso (< 10%) per le prime due forme sopraelencate, mentre può essere superiore al 50-60% per l'AREB-t, che può essere considerata come un vero e proprio stato pre-leucemico.

Oggi la classificazione FAB è stata sostituita da quella proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). La differenza sostanziale è quella di aver abbassato al 20% la percentuale dei blasti midollari, superata la quale si parla di leucemia e non di mielodisplasia, di aver distinto le AR e ARS da quelle associate a displasia multilineare e creato una nuova categoria di disordini mielodisplastici-mieloproliferativi in cui è stata inserita la leucemia mielomonocitica cronica.

Le suddette classificazioni hanno tuttavia limitato significato prognostico, soprattutto perché non sono integrate dai dati citogenetici e biologici. Si è pertanto sentita l'esigenza di elaborare dei sistemi aggiornati di *scoring* prognostico. Tra questi, il sistema meglio validato e maggiormente accettato è l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS) che si basa su tre parametri: la percentuale di blasti midollari, il numero di linee cellulari interessate dalla citopenia ed il tipo di alterazioni citogenetiche (favorevoli o non favorevoli).

IL DECORSO

Il decorso può essere estremamente variabile ed è correlato al tipo di mielodisplasia. Molti pazienti possono avere pochi disturbi e riescono a condurre per periodi relativamente lunghi una vita quasi normale, anche senza alcuna terapia. In altri casi i sintomi possono essere fin dall'esordio tali da richiedere un immediato supporto terapeutico. Le cause di morte sono prevalentemente infezioni o emorragie.

LA TERAPIA

La terapia delle mielodisplasie è principalmente di supporto, poiché *non esiste a tutt'oggi una cura in grado di eradicare la malattia* al di fuori del trapianto di midollo osseo da donatore HLA compatibile. Questo approccio però è applicabile solo in casi molto selezionati e in giovane età; inoltre vista l'elevata mortalità peritrapiantologica, vengono indirizzati al trapianto pazienti ad elevato rischio di trasformazione leucemica. È probabile che oggi, l'applicazione del trapianto cosiddetto "ad intensità ridotta" possa offrire qualche speranza in più anche a pazienti meno giovani, ma si tratta comunque di una procedura considerata sperimentale.

Numerosi tipi di terapia per le mielodisplasie sono stati proposti ed applicati, ma l'efficacia di ognuna di esse non è mai stata esaurientemente dimostrata. Tra questi:

- *vitamine*, come acido folico, B12, B6, D;
- *steroidi e/o androgeni*;
- *chemioterapici* singoli (citosina arabinoside a basse dosi) o schemi di polichemioterapia analoghi a quelli usati per le leucemie mieloidi acute, nei casi con blastosi emato-midollare;
- *eritropoietina*, che può migliorare l'anemia e ridurre o abolire il bisogno di trasfusioni in circa un terzo dei casi; è più efficace quando i livelli di EPO endogena siano bassi;
- *fattori di crescita* come G-CSF, GM-CSF;
- *interleuchine*, che possono migliorare la leucopenia e/o la piastrinopenia;
- *immunosoppressori* (ciclosporina, cortisone, globulina antilinfocitaria), indicati nei casi con ipoplasia midollare e/o con presenza di una popolazione linfoide T nel midollo, in cui si presume che, almeno in parte, le alterazioni morfologiche e funzionali cellulari riconoscano una patogenesi immuno-mediata;

- *nuovi farmaci* quali azacitidina, decitabina, triossido di arsenico, talidomide, lenalidomide, inibitori della farnesil transferasi, che rappresentano i più moderni approcci terapeutici ancora da validare mediante specifici studi clinici controllati.

La poliedricità degli approcci terapeutici testimonia la frustrante mancanza di un trattamento realmente efficace. La gestione clinica delle mielodisplasie rimane a tutt'oggi imperniata sul *supporto sostitutivo trasfusionale degli emocomponenti deficitari* (emazie concentrate per l'anemia, concentrati piastrinici per la piastrinopenia). La trasfusione di globuli rossi è indicata generalmente quando il livello emoglobinico è < 8 g/dl. Tale *cut-off* risente comunque di considerazioni relative a patologie coesistenti (es. cardiopatie) e alle condizioni generali del paziente. La trasfusione di concentrati piastrinici deve essere riservata ai casi con piastrinopenia marcata e/o sintomatica, dal momento che le piastrine trasfuse hanno una breve durata d'azione (in media circa 3 giorni), e che le ripetute trasfusioni inducono un progressivo grado di immunizzazione nel ricevente, perciò la loro efficacia tende nel tempo a declinare. Nei pazienti politrasfusi e con prospettiva di vita ancora relativamente lunga può essere indicata la terapia ferrochelante con deferoxamina (desferal) per via sottocutanea, o con un nuovo farmaco oggi disponibile per via orale (deferasirox), allo scopo di ridurre il sovraccarico marziale ed il conseguente danno tissutale sistemico.

L'elevato rischio di complicanze infettive richiede un'adeguata istruzione del paziente circa la conduzione di uno stile di vita volto ad evitare occasioni di contagio interpersonale, a mantenere una scrupolosa igiene orale ed abitudini alimentari corrette.

In casi selezionati, può essere opportuna una profilassi antifettiva antibatterica, antifungina o antivirale. È raccomandato l'avvio di procedure diagnostiche sierologiche e microbiologiche in tutti i casi di FUO (febre di origine sconosciuta) o di altri segni di infezione localizzata o sistemica. In ogni caso è fondamentale l'instaurazione di una tempestiva terapia antibiotica empirica e, quando possibile, mirata, che può essere intrapresa e condotta anche a domicilio. Considerate, infatti, la storia clinica e le caratteristiche evolutive di queste patologie, sono da evitare frequenti e lunghe ospedalizzazioni che accentuano il già notevole disagio sociale del malato e che talvolta possono tradursi in un incremento del rischio di infezioni opportunistiche resistenti.

RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Per quanto detto finora, il sospetto diagnostico di una sindrome mielodisplastica si basa su un criterio di esclusione e può essere posto agevolmente dal MMG che verosimilmente conosce bene il paziente, i suoi trascorsi anamnestici e le comorbidità esistenti.

Attraverso un'attenta interpretazione dei dati emometrici, della modalità e dei tempi di presentazione della citopenia, egli potrà decidere se e quando indirizzare il paziente presso una struttura specialistica ematologica. L'anemia del paziente con mielodisplasia, in genere, è tendenzialmente normocitica o lievemente macrocitica. Non presenta la microcitosi ipocromica che è tipica delle forme sideropeniche secondarie a perdite ematiche croniche da patologie gastroenteriche o ginecologiche. D'altra parte non raggiunge mai l'elevato volume corpuscolare medio (> 110 μ^3) delle forme megaloblastiche da carenze di folati e/o vitamina B12. Ovviamente, non risponde alla somministrazione di ferro, acido folico o vitamina B12. L'anemia può esser isolata, ma più frequentemente si associa alla piastrinopenia e alla leucopenia. Di per sé, la presenza simultanea di due o tre tipi di citopenie fa aumentare la probabilità che si tratti di una sindrome mielodisplastica. Un elemento diagnostico molto importante è la lenta e progressiva accentuazione della citopenia. Non si assiste a brusche cadute dell'emoglobina (Hb) (come avviene nelle anemie emolitiche o nelle emorragie acute), né delle piastrine (come nelle porpore autoimmuni), né dei leucociti (come nelle agranulocitosi o nelle aplasie midollari). Peraltro, nel corso della malattia, un rapido calo dei suddetti valori o un incremento dei leucociti deve far pensare ad una trasformazione leucemica. Per quanto già detto, un paziente che ha subito un trattamento chemioterapico o radioterapico a causa di una progressiva neoplasia deve essere seguito attentamente ed opportunamente indagato se presenta una citopenia persistente anche di lieve entità.

Nei pazienti con malattia avanzata, è fondamentale il pronto riconoscimento delle complicanze che possono rappresentare un reale ed immediato pericolo per la vita del paziente. Esse vanno valutate in relazione all'età ed alla presenza di patologie concomitanti o condizioni iatrogene: frequenza e gravità delle infezioni e degli episodi emorragici, compromissione cardio-respiratoria, diabete, epatopatia, trattamenti citoriduttivi o immunosoppressivi, uso prolungato di steroidi, ipersiderosi.

La stretta e consapevole cooperazione tra medicina territoriale e struttura specialistica ospedaliera o universitaria è pertanto fondamentale al fine di operare una scelta ponderata degli interventi terapeutici da adottare caso per caso volti alla riduzione delle complicanze ed al miglioramento della qualità di vita di questi pazienti.

Bibliografia di riferimento

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. *Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes*. Br J Haematol 1982;51:189-99.

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. *World Health Organization Classification of tumours: pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press 2001.

Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. *International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes*. Blood 1997;89:2079-88.

Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, et al. *Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making*. J Clin Oncol 2005;23:7594-603.

Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, Mufti G, Oscier D, et al.; UK MDS Guidelines Group. *Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes*. Br J Haematol 2003;120:187-200.

Vardiman JW. *Hematopathological concepts and controversies in the diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes*. American Society of Hematology, Hematology 2006, pp. 199-204.

Schiffer CA. *Clinical issues in the management of patients with myelodysplasia*. ASH Education Program Book, Hematology 2006, pp. 205-10.

Parker JE, Shafi T, Pagliuca A, Mijovic A, Devereux S, Potter A, et al. *Allogeneic stem cell transplantation in the myelodysplastic syndromes: interim results of outcome following reduced-intensity conditioning compared with standard preparative regimens*. Br J Haematol 2002;119:144-54.

Dottore ... ha qualche dieta da consigliarmi per il mio colesterolo alto?

È questa forse una delle domande più frequenti negli ambulatori di Medicina Generale, ed altrettanto frequente è spesso la nostra "impreparazione" a fornire una risposta immediata, concisa, comprensibile e praticabile. È forse proprio in questi frangenti che vorremmo avere sulla scrivania un foglio da consegnare brevi manu al paziente con tutte le informazioni e i consigli del caso.

Allegato a questo numero della rivista troverete un blocchetto "Dieta e consigli in caso di ipercolesterolemia" che grazie alla collaborazione instaurata con Danone sarà inviato a tutti i medici che ricevono la rivista.

È ampiamente noto, infatti, che nel processo di comunicazione medico-paziente quest'ultimo non comprende e/o non ricorda gran parte dei concetti pronunciati dal medico, sia perché spesso il linguaggio è troppo tecnico, sia perché non c'è il tempo per approfondire o chiarire. Ed allora, un foglio di carta che riporti schematicamente

quanto già riferito a voce, è uno strumento molto utile per rinforzare e rendere più efficace e praticabile la comunicazione verbale.

I fogli contenuti nel blocchetto allegato a questo numero della Rivista SIMG rappresentano da questo punto di vista un semplice e pratico strumento di lavoro per noi Medici di Medicina Generale.

In esso è contenuto tutto ciò che ci può servire nel caso in cui (avendo già iniziato un counselling per modificare positivamente lo stile alimentare del paziente) abbiamo bisogno di un breve memorandum sulle cose da fare.

In essi sono descritti i consigli alimentari per controllare il colesterolo e per ridurre in generale il rischio di malattie cardiovascolari, una tabella con gli alimenti da consumare abitualmente o con moderazione, i tipi di cottura dei cibi consigliati, un esempio di dieta da seguire in caso di ipercolesterolemia e, perfino, un'utilissima tabella con alcune (tra le più comuni) equivalenze alimentari (es.: 100 g di carne = 125 g di pesce).

Completa le schede una breve esposizione su "cos'è il colesterolo", che appropria il problema con parole semplici e concetti concisi, evitando gli inutili tecnicismi che spesso noi medici, coscientemente o incoscientemente, utilizziamo.



Gerardo Medea

Area Metabolica SIMG