

## SINDROMI MIELODISPLASTICHE

### *Epidemiologia & patogenesi*

L'incidenza delle sindromi mielodisplastiche (SMD) in Europa è di 5 casi/100.000 abitanti/anno. Si tratta per lo più di malattie dell'età avanzata con un'età mediana alla diagnosi di circa 70 anni. La malattia deriva da alterazioni clonali della cellula staminale acquisite che determinano una difficoltà a produrre le cellule ematiche normali (citopenia), cioè i globuli rossi, bianchi e le piastrine.

### *Clinica*

La malattia si presenta per lo più con una riduzione del numero dei globuli rossi e dell'emoglobina (anemia) che determina pallore, stanchezza, mancanza di respiro. Usualmente l'anemia è macrocitica (volume aumentato con MCV alto). Si può avere anche riduzione del numero dei globuli bianchi (leucopenia) con calo dei neutrofili (neutropenia) con conseguente rischio di infezioni (come faringiti, cistiti, polmoniti, e altre). Infine, il calo della conta piastrinica (piastrinopenia) determina un rischio aumentato di manifestazioni emorragiche a livello della cute (petecchie), delle mucose (gengivorragia, epistassi) delle vie urinarie (ematuria), genitali (meno-metrorragia), intestinali (melena). Le SMS sono inoltre caratterizzate da un aumentato rischio di evoluzione in leucemia acuta.

### *Diagnosi*

L'approccio alla diagnosi di SMD inizia con l'esclusione di cause secondarie di citopenie. La diagnosi è basata sullo studio morfologico del sangue periferico e midollare al fine di valutare anomalie delle cellule del sangue e dei suoi precursori. Esistono diverse forme di SMD, alcune caratterizzate da una sola citopenia (anemia o piastrinopenia o leucopenia) altre con interessamento plurilineare (citopenia refrattaria) altre con blasti (cellule leucemiche) in eccesso. La biopsia osteomidollare è importante per valutare la cellularità, la fibrosi e la topografia delle cellule emopoietiche nel midollo. L'analisi del cariotipo (cromosomi) con metodica convenzionale (bandeggio) o in FISH è utile per evidenziare eventuali anomalie citogenetiche. Infine, l'analisi molecolare di geni (frammenti di DNA con funzioni specifiche) in PCR permette l'identificazione di specifiche mutazioni coinvolte nella regolazione epigenetica, rimodellamento della cromatica, *splicing*, trascrizione e trasduzione del segnale. Alcuni pazienti vengono studiati a Varese anche tramite sequenziamenti massivi applicando tecniche di *Next Generation Sequencing* (NGS).

### *Prognosi*

Tutte le analisi descritte nel capitolo precedente servono a definire con più precisione la diagnosi e prognosi dei singoli pazienti. I fattori prognostici più rilevanti sono la percentuale di blasti midollari, specifiche anomalie citogenetiche, numero e grado di citopenie a cui si aggiungono la presenza di alcune mutazioni del DNA.

### *Trattamento*

Ad oggi, la terapia delle SMD si basa sul rischio di malattia. Gli obiettivi della terapia sono differenti nei pazienti con MDS a basso rischio e ad alto rischio. Il nostro approccio terapeutico si basa su linee guida nazionali ed internazionali p.es. ESMO (<https://www.annalsofncology.org>), SIE/SIES/GITMO (<https://www.siesonline.it>), NCCN (<https://jnccn.org/view/journals/jnccn>). Nelle forme a basso rischio, l'obiettivo è la riduzione del supporto trasfusionale ed il miglioramento della qualità di vita. I

farmaci disponibili includono fattori di crescita eritrocitario (eritropoietina), lenalidomide e terapia immunosoppressiva. Inoltre, luspatercept sarà a breve disponibile nelle forme con sideroblasti ad anello che non sono candidabili o che hanno perso la risposta all'eritropoietina. Il trattamento nelle forme ad alto rischio ha l'obiettivo di migliorare la sopravvivenza. Ad oggi, gli unici trattamenti approvati sono gli agenti ipometilanti ed il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche. Tuttavia, il futuro delle SMD è promettente. Negli ultimi anni, nuove strategie di trattamento delle MDS sono disponibili in trial clinici come roxadustat e imetelstat nelle forme a basso rischio e diversi nuovi trattamenti con target specifici (anti NEDD-8, anti CD45, anti Bcl2) in combinazione ad agenti ipometilanti per le forme ad alto rischio. Per avere maggior informazioni in merito ai protocolli di studio in corso a Varese, andate alla sezione "Trial Unit" del sito.