

ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Έκδοση του
ΙΔΡΥΜΑΤΟΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Οκτώβριος 2016

2η Έκδοση



Πρόλογος

Το Ίδρυμα της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας με ιδιαίτερη χαρά ανέλαβε την επιμέλεια του παρόντος φυλλαδίου και συνεχίζει με τη **2η έκδοσή του**.

Με τον τρόπο αυτό θεωρούμε ότι συμβάλουμε στην εκπλήρωση των σκοπών του Ιδρύματος, μεταξύ των οποίων είναι και η μέριμνα των ασθενών με αιματολογικά νοσήματα.

Θεσσαλονίκη, Οκτώβριος 2016

Ο Πρόεδρος του Ιδρύματος της Ε.Α.Ε.



Ιωάννης Φ. Κλωνιζάκης

Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας - Αιματολογίας

Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Επιμέλεια:

Ελευθερία Χατζημιχαήλ

Αιματολόγος - Πανεπιστημιακή υπότροφος,
Αιματολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Αργύρης Συμεωνίδης

Καθηγητής Αιματολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

Τι είναι τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ);

Ο όρος ΜΔΣ περιλαμβάνει μια ανομοιογενή ομάδα αιματολογικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται:

- α. από διαταραχή και **ανεπάρκεια του μυελού των οστών**.
 - β. από ποικίλου βαθμού και συνδυασμών **κυτταροπενιών στο περιφερικό αίμα**, δηλαδή **αναιμία** (ελάττωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων), **λευκοπενία** (ελάττωση των λευκών αιμοσφαιρίων) ή και **θρομβοπενία** (ελάττωση των αιμοπεταλίων), μεμονωμένα ή σε συνδυασμούς, ενώ ο μυελός είναι κυτταροβριθής.
 - γ. εμφανίζονται κυρίως σε μεγάλη ηλικία, μεγαλύτερη των 70 ετών, μπορούν όμως να νοσήσουν και νεότεροι ασθενείς ακόμα και μικρά παιδιά και
 - δ. δεν απαντούν στη θεραπεία με τους συνήθεις αιμοποιητικούς παράγοντες, εξ ου και ο όρος **«ανθεκτική αναιμία»**, που χρησιμοποιείται στις διάφορες υποομάδες των ΜΔΣ.
- Για την καλύτερη κατανόηση των ΜΔΣ αναφέρουμε μερικά βασικά στοιχεία για το αίμα και τον μυελό των οστών. Ο μυελός των οστών αποτελεί το εργοστάσιο παραγωγής των κυττάρων και άλλων στοιχείων που κυκλοφορούν στο αίμα. Σε κανονικές συνθήκες ο μυελός των οστών παράγει άωρα κύτταρα (βλάστες), που στη συνέχεια ωριμάζουν σταδιακά σε ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια.

Στους ασθενείς με ΜΔΣ η ωρίμανση μιας ή περισσότερων κυτταρικών σειρών διαταράσσεται, με αποτέλεσμα να έχουμε ελάττωση του αριθμού των ώριμων κυττάρων (κυτταροπενίες) στο περιφερικό αίμα. Οι κυτταροπενίες, δηλαδή αναιμία, λευκοπενία και θρομβοπενία, μεμονωμένες ή σε συνδυασμούς είναι το κύριο χαρακτηριστικό των ΜΔΣ.

Συνήθως ο μυελός είναι κυτταροβριθής, ενώ η αναλογία των βλαστών μπορεί να είναι αυξημένη. Εκτός των άλλων, τα κυκλοφορούντα ώριμα κύτταρα στην περιφέρεια είναι στην μορφή τους δυσπλαστικά, δηλαδή έχουν ανώμαλο σχήμα ή/και εμφάνιση και είναι λειτουργικά ανεπαρκή. Το ίδιο ανώμαλο σχήμα και εμφάνιση έχουν τα ώριμα κύτταρα και στον μυελό.

Ο όρος μυελοδυσπλασία αναφέρεται στηδυσπλαστική μορφολογία των αιμοποιητικών κυττάρων στον μυελό των οστών. Η αποτυχία του μυελού να παράγει ώριμα, υγιή κύτταρα είναι μια προοδευτικά εξελισσόμενη διαδικασία, γι' αυτό και οι ασθενείς με ΜΔΣ πρέπει να είναι ενήμεροι για τη νόσο τους και τις επιπλοκές της, που μπορεί μάλιστα να είναι και

απειλητικές για τη ζωή. Δυστυχώς, σ' ένα ποσοστό (20-30%) υπάρχει ο κίνδυνος να εξελιχθεί η νόσος σε οξεία μυελογενή λευχαιμία.

Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί κατά τη διάγνωση, ενώ άλλοι να έχουν συμπτώματα, που σχετίζονται με τις κυτταροπενίες. Η λευκοπενία π.χ. οδηγεί σε ελάττωση της άμυνας του οργανισμού και συχνά σε επικίνδυνες λοιμώξεις, ενώ η θρομβοπενία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αιμορραγίες. Η αναιμία, που είναι και το πιο συχνό σύμπτωμα, μπορεί να οδηγήσει σε κόπωση, αδυναμία και δύσπνοια.

Επίδραση στην ερυθρά σειρά

Τα ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια, που παράγονται από το μυελό των οστών μεταφέρουν οξυγόνο στους ιστούς του σώματος, διά μέσου μιας πρωτεΐνης, που ονομάζεται αιμοσφαιρίνη, η οποία επιπλέον είναι και η χρωστική του δέρματος και των βλεννογόνων. Το ποσοστό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο συνολικό όγκο του αίματος ονομάζεται αιματοκρίτης (Ht).



Οι φυσιολογικές τιμές του Ht στις γυναίκες κυμαίνονται από 36% μέχρι 46% ενώ στους άνδρες από 40% μέχρι 52%. Τα φυσιολογικά επίπεδα της Hb είναι για τις γυναίκες 12-14 gr/dl και για τους άνδρες 14-18 gr/dl. Η μείωση της ωρίμανσης της ερυθράς σειράς στο μυελό οδηγεί σε πτώση του Ht και κατά συνέπεια και της Hb. Η ελάττωση του Ht και της Hb και όχι πάντοτε και των ερυθρών κάτω από τα θεωρούμενα ως φυσιολογικά επίπεδα, χαρακτηρίζει την αναιμία. Η αναιμία μπορεί να είναι σχετικά ήπια (Ht 30-35% ή αιμοσφαιρίνη 10-11.5 g/dl), μέτρια (25-30% ή αιμοσφαιρίνη 8.5-10 g/dl) ή σοβαρή (Ht μικρότερος από 25% ή αιμοσφαιρίνη μικρότερη των 8.5 g/dl).

Επίδραση στη λευκή σειρά

Εκτός από τα ερυθρά αιμοσφαίρια, ο μυελός των οστών παράγει λευκά αιμοσφαίρια, τα οποία προφυλάσσουν από λοιμώξεις αλλά και τις καταπολεμούν. Ο αριθμός των λευκών στο περιφερικό αίμα κυμαίνεται από 4.000 μέχρι 10.000/μL και αυτά διακρίνονται στα πολυμορφοπύρηνα (ουδετερόφιλα, βασεόφιλα, ηωσινόφιλα), τα λεμφοκύτταρα και τα μονοπύρηνα. Τα ουδετερόφιλα καταπολεμούν κατά κύριο λόγο τις βακτηριακές λοιμώξεις και τα λεμφοκύτταρα τις ιογενείς. Σε πολλούς ασθενείς υπάρχει ουδετεροπενία, που προδιαθέτει στην εμφάνιση βακτηριακών λοιμώξεων, όπως πνευμονία ή ουρολοιμώξεις. Αλλά και ασθενείς με ΜΔΣ που έχουν φυσιολογικό αριθμό ουδετεροφίλων κινδυνεύουν από λοιμώξεις επειδή αυτά είναι λειτουργικά ανεπαρκή.

Επίδραση στη σειρά των αιμοπεταλίων

Εκτός των ερυθρών και των λευκών αιμοσφαιρίων, ο μυελός των οστών παράγει και αιμοπετάλια, που είναι απαραίτητα στο μηχανισμό της αιμόστασης και το σχηματισμό θρόμβου σε περίπτωση αιμορραγίας. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα κυμαίνεται από 150.000 μέχρι 400.000/μL. Οι ασθενείς με ΜΔΣ μπορεί να έχουν θρομβοπενία, δηλαδή χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων. Σοβαρή θρομβοπενία (αιμοπετάλια λιγότερα από 20.000/μL) μπορεί να συνδυάζεται με αιμορραγική διάθεση από το δέρμα (πετέχειες, εκχυμώσεις) ή από τους βλεννογόνους (στόμα, έντερο, ουροδόχος κύστη, κόλπος) ή διαταραχές στην αιμόσταση σε περίπτωση τραυματισμού.

Ποια είναι η αιτιολογία των ΜΔΣ;

Η αιτιολογία των ΜΔΣ δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένη, εκτός από σπάνιες περιπτώσεις. Απαιτείται ένα εξωγενές ερέθισμα για την ενεργοποίηση διαφόρων ενδογενών παθογενετικών μηχανισμών στον οργανισμό, που θα

προκαλέσει την εμφάνισή τους. Όταν δεν βρίσκουμε κανένα αναγνωρίσιμο αίτιο, τα ΜΔΣ χαρακτηρίζονται ως «πρωτοπαθή», ενώ «δευτεροπαθή» καλούνται τα ΜΔΣ, όταν συσχετίζονται με κάποιον αιτιολογικό παράγοντα. Η προηγούμενη έκθεση σε ακτινοβολία ή/και χημειοθεραπεία είναι γνωστοί αιτιολογικοί παράγοντες, ενώ διάφορες χημικές ουσίες, όπως το βενζένιο μπορεί να ευθύνονται για την εμφάνιση αυτών των συνδρόμων. Επίσης, ορισμένα επαγγέλματα θεωρούνται υψηλού κινδύνου π.χ. ελαιοχρωματιστές, ανθρακωρύχοι, βενζινοπώλες κ.α. Πρέπει να τονισθεί ότι το νόσημα δεν είναι μεταδοτικό, ούτε κληρονομικό.

Ποια είναι τα συμπτώματα των ασθενών με ΜΔΣ;

Στα πρώιμα στάδια της νόσου, όταν δεν έχει επηρεαστεί ιδιαίτερα η γενική αίματος, δεν προκαλούνται συμπτώματα και το νόσημα μπορεί να αποκαλυφθεί τυχαία μετά από μια εξέταση ρουτίνας (τσεκ-απ), όπου διαπιστώνεται διαταραχή μιας ή περισσότερων κυτταρικών σειρών. Συμπτώματα εμφανίζονται σε



ασθενείς σε πιο προχωρημένα στάδια και είναι ανάλογα της σοβαρότητας της κυτταροπενίας.

Αναιμία

Ασθενείς με αναιμία εμφανίζουν ωχρότητα και παραπονούνται συνήθως για αδυναμία και αίσθημα κόπωσης. Τα συμπτώματα βέβαια ποικίλουν ανάλογα με τη βαρύτητα της αναιμίας. Σε ήπια αναιμία μπορεί να μην έχουν καθόλου συμπτώματα ή να έχουν μόνον ελαφρά κόπωση, ενώ σε μέτρια αναιμία σχεδόν όλοι οι ασθενείς παρουσιάζουν ήπια κόπωση, που μπορεί να συνδυάζεται με αίσθημα πалμών και ωχρότητα. Σε βαριά αναιμία σχεδόν όλοι οι ασθενείς εμφανίζουν ωχρότητα, εύκολη κόπωση και δύσπνοια (λαχάνιασμα). Επειδή σε σοβαρή αναιμία μειώνεται η προσφορά οξυγόνου στην καρδιά στα ηλικιωμένα άτομα, που πάσχουν άλλωστε συχνότερα από ΜΔΣ, μπορεί να εμφανισθεί στηθάγχη (συνήθως μικρής διάρκειας οπισθοστερνικός πόνος με την προσπάθεια) ή άλλο καρδιακό επεισόδιο.

Λευκοπενία - Ουδετεροπενία

Ο χαμηλός αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία) προκαλεί μειωμένη αντίσταση του οργανισμού στις λοιμώξεις. Ασθενείς με ουδετεροπενία (ελάττωση των ουδετεροφίλων πολυμορφοπυρήνων κυττάρων του αίματος) συνήθως είναι ευάλωτοι σε λοιμώξεις του δέρματος, των ιγμορείων (ρινική συμφόρηση), των πνευμόνων (βήχας, δύσπνοια), ή του ουροποιητικού συστήματος (δυσουρία, συχνουρία). Μπορεί βέβαια, εξαιτίας του χαμηλού αριθμού των ουδετεροφίλων να μην υπάρχουν άλλα συμπτώματα παρά μόνο πυρετός, που συνήθως συνοδεύει τις παραπάνω λοιμώξεις.



Θρομβοπενία

Ασθενείς με σοβαρή θρομβοπενία παρουσιάζουν αυξημένη τάση για πετέχειες και εκχυμώσεις, δηλαδή αιμορραγικές εκδηλώσεις από το δέρμα ακόμη και μετά από μικρές κακώσεις. Οι πετέχειες είναι μικρά κυανέρυθρα στίγματα μεγέθους κεφαλής καρφίτσας, που παρατηρούνται κυρίως στα άκρα αλλά και σε άλλες περιοχές του σώματος ενώ οι εκχυμώσεις είναι κυανέρυθρες κηλίδες μεγέθους περίπου διδράχμου ή και μεγαλύτερες. Επίσης, οι ασθενείς συχνά εμφανίζουν αιμορραγία από τη μύτη, επιστάξεις (μικρή αιμορραγία) ή ρινορραγία (μεγαλύτερη αιμορραγία) αλλά και αιμορραγία από τα ούλα (ουλορραγία) ιδιαίτερα μετά από οδοντιατρική επέμβαση.

Ποιες είναι οι απαραίτητες εξετάσεις για τη διάγνωση των ΜΔΣ;

Εξετάσεις αίματος

Το αρχικό βήμα για τη διάγνωση των ΜΔΣ γίνεται με την γενική εξέταση αίματος, για τη μέτρηση του αριθμού των

ερυθρών, και των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων, τον καθορισμό του λευκοκυτταρικού τύπου και της μορφολογίας των κυττάρων του αίματος με τη βοήθεια του μικροσκοπίου. Πρέπει ακόμη να μετρώνται τα επίπεδα της ερυθροποιητίνης (Ερο) του ορού, μιάς πρωτεΐνης που διεγείρει την παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων από τον μυελό των οστών, όπως επίσης και της βιταμίνης Β12, του φυλλικού οξέος και της φερριτίνης στον ορό, δεδομένου ότι πολλές φορές αναιμία μπορεί να προκληθεί και από την έλλειψη των βιταμινών αυτών ή του σιδήρου.

Εξέταση του μυελού των οστών

Σε περίπτωση αναιμίας που δεν εξηγείται από άλλη αιτία, με ή χωρίς λευκοπενία και/ή θρομβοπενία υπάρχει ένδειξη εξέτασης του μυελού των οστών. Η εξέταση αυτή περιλαμβάνει το μυελόγραμμα, κατά το οποίο γίνεται μυελική αναρρόφηση καθώς και τη βιοψία του μυελού των οστών (λήψη και εξέταση ενός μικρού κομματιού οστού). Ο μυελός των οστών ελέγχεται

για την ύπαρξη:

- α.** βλαστών και δυσπλαστικών κυττάρων
- β.** ύπαρξη κοκκίων σιδήρου και «δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών» και
- γ.** κυτταρογενετικών διαταραχών μετά από ειδική κυτταρογενετική ανάλυση (καρυότυπος)

Η εξέταση του μυελογράμματος και της οστεομυελικής βιοψίας γίνεται με τη βοήθεια του μικροσκοπίου, και μερικές φορές οι εξετάσεις αυτές χρειάζεται να επαναλαμβάνονται περιοδικά για την παρακολούθηση πιθανής εξέλιξης του ΜΔΣ με την πάροδο του χρόνου.

Διαδικασία εκτέλεσης μυελογράμματος και βιοψίας οστού

Η εκτέλεση του μυελογράμματος και της βιοψίας οστού είναι μια μάλλον απλή διαδικασία, που διαρκεί περίπου 15-20 λεπτά και γίνεται με παρακέντηση στην οπίσθια άνω λαγόνια άκανθα μετά από τοπική αναισθησία. Επιπλοκές όπως π.χ. λοίμωξη ή αιμορραγία είναι εξαιρετικά σπάνιες, εφ' όσον τηρηθούν οι κανόνες αντισηψίας, ενώ ακόμα και όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι χαμηλότερος από 50.000/μL αρκεί τοπική πίεση για 5 λεπτά περίπου στο σημείο παρακέντησης, για την αποφυγή εκχύμωσης ή αιματώματος. Μετά τη λήψη μυελού και οστεομυελικής βιοψίας ο ασθενής μπορεί να αποχωρήσει από το Ιατρείο ή το Νοσοκομείο, θα ήταν όμως καλό να έχει κάποιος συνοδό που θα τον συνοδεύσει στο σπίτι γιατί καλύτερα είναι να μην οδηγήσει ο ίδιος τις επόμενες λίγες ώρες.

Πόσο σοβαρή είναι η ύπαρξη των ΜΔΣ;

Επειδή η κλινική εικόνα και τα εργαστηριακά ευρήματα ποικίλουν από ασθενή σε ασθενή έχουν προταθεί διάφορες ταξινομήσεις και ομαδοποιήσεις των ΜΔΣ. Η πρώτη σοβαρή ταξινόμηση προτάθηκε το 1982 από την Γαλλο-Αμερικανο-Βρετανική ομάδα εργασίας (κατά FAB ταξινόμηση), στηρίζεται στο ποσοστό των βλαστών του μυελού και διακρίνει 5 υποκατηγορίες. Νεότερη ταξινόμηση από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (2008) καλύπτει κάποια κενά της προηγούμενης, από την εμπειρία που έχει στο μεταξύ προκύψει, ενώ υπάρχει και το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα (IPSS, 1998) σύμφωνα με το οποίο οι ασθενείς βαθμολογούνται ανάλογα με το ποσοστό των βλαστών στο μυελό των οστών, τις κυτταρογενετικές ανωμαλίες και τον αριθμό των δυσπλασιών του αίματος. Με βάση το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα, οι ασθενείς διακρίνονται αδρά σε χαμηλού, ενδιαμέσου και υψηλού κινδύνου. Πρόσφατα (2012) το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα αναθεωρήθηκε (IPSS-R) και

διακρίνει 5 αντί για 4 προγνωστικές ομάδες ασθενών. Η ομάδα στην οποία ανήκει ένας ασθενής έχει σημασία για την πρόγνωση της νόσου, την πορεία της δηλαδή και την πιθανότητα εκτροπής της σε οξεία μυελογενή λευχαιμία, βοηθά όμως και στη θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς. Έτσι, ένας ασθενής με ποσοστό βλαστών στο μυελό μικρότερο από 5% έχει καλύτερη πρόγνωση, σε σχέση με ασθενή που το ποσοστό των βλαστών είναι μεγαλύτερο από 5%.

Θεραπευτική προσέγγιση ΜΔΣ

Η απόφαση για θεραπεία αλλά και το είδος της θεραπείας που θα πρέπει να λάβουν οι ασθενείς εξαρτάται από την ύπαρξη συμπτωμάτων, το κλινικό στάδιο της νόσου, την ομάδα κινδύνου σύμφωνα με το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα, την ηλικία, τα συνυπάρχοντα άλλα νοσήματα, καθώς και τη διαθεσιμότητα συμβατού δότη για μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Εκτός από τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (μυελού ή αίματος), δεν υπάρχει άλλη θεραπεία



ίας. Ωστόσο υπάρχουν διάφορες θεραπευτικές επιλογές οι οποίες συμβάλλουν στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου, τη βελτίωση της κλινικής εικόνας και των συμπτωμάτων, την παράταση της επιβίωσης και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Δε χρήζουν όλοι οι ασθενείς άμεσης έναρξης θεραπευτικής αγωγής. Η άμεση έναρξη αγωγής ενδείκνυται για αυτούς τους ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα που σχετίζονται με το ΜΔΣ και για τους ασθενείς με ΜΔΣ υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου, στους οποίους η ολική επιβίωση θα είναι μειωμένη χωρίς αγωγή. Οι ασθενείς οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί και οι ασθενείς οι οποίοι έχουν ΜΔΣ χαμηλού κινδύνου χρήζουν μόνο παρακολούθησης για την διαπίστωση πιθανής προόδου της νόσου.

Γενικά οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν

- **Υποστηρικτική αγωγή:** αυτή περιλαμβάνει τη χρήση αντιβιοτικών για τη πρόληψη λοιμώξεων, τη χρήση αυξητικών παραγόντων, όπως της ερυθροποιητίνης και τις μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών και αιμοπεταλίων. Εμβολιασμοί για τη γρίπη και τον πνευμονικόκοκκο της πνευμονίας επίσης συνιστώνται.
- **Θεραπεία χαμηλής έντασης:** αυτή περιλαμβάνει θεραπευτικές επιλογές που είναι λιγότερο πιθανό να παρουσιάσουν σημαντικές παρενέργειες και συνήθως δεν απαιτούν την παραμονή στο νοσοκομείο. Σ' αυτές ανήκουν οι χαμηλές δόσεις κυταραμπίνης, η υδροξυουρία και η συνεχής 24-ωρη έγχυση κυταραμπίνης.
- **Θεραπεία υψηλής έντασης:** αυτή περιλαμβάνει εντατική χημειοθεραπεία υψηλής έντασης (όπως αυτή που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας), απαιτεί νοσηλεία στο νοσοκομείο και σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο επιπλοκών και αυξημένη θνητότητα.



- **Θεραπεία τροποποίησης της πορείας της νόσου** με νεότερα φάρμακα που παρεμβαίνουν στους μηχανισμούς εξέλιξης της νόσου (λεναλιδομίδη, αζακυτιδίνη, δεσιταμπίνη) και μπορεί να οδηγήσουν σε αναστολή της εξέλιξης της νόσου και σημαντική κλινική και αιματολογική βελτίωση όταν χορηγηθούν την κατάλληλη στιγμή στους κατάλληλους ασθενείς.
- **Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αίματος ή μυελού** η οποία επίσης σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο επιπλοκών και αυξημένη θνητότητα.

Υποστηρικτική αγωγή

Αντιμετώπιση της αναιμίας

Το 80% των ασθενών με ΜΔΣ έχουν αναιμία. Όταν η αναιμία είναι ήπια, απλά παρακολουθούμε τον ασθενή. Όταν η αναιμία είναι σοβαρή, ιδιαίτερα σε μεγάλη ηλικία όπου εμφανίζονται συμπτώματα (ωχρότητα, εύκολη κόπωση, δύσπνοια), πρέπει να αντιμετωπισθεί. Αυτό γίνεται:

- α. Με τη χορήγηση ερυθροποιητίνης (Epo). Η Epo είναι ένας αυξητικός

παράγοντας που προάγει την παραγωγή ερυθρών στο μυελό και υπολογίζεται ότι είναι αποτελεσματική στο 20 - 30% των ασθενών με ΜΔΣ και αναιμία. Η θεραπεία αυτή δεν έχει ακόμα επίσημη ένδειξη και η χορήγησή της απαιτεί έγκριση από τον ΕΟΦ.

- β. Με μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων. Είναι απαραίτητες σε ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα από την αναιμία τους και βελτιώνουν την ποιότητα της ζωής τους. Η συχνότητα των μεταγγίσεων ποικίλει από ασθενή σε ασθενή και συνήθως απαιτούνται 2 μονάδες ερυθρά ανά 3-4 εβδομάδες. Επαναλαμβανόμενες μεταγγίσεις ωστόσο, μπορεί να οδηγήσουν σε υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο (αιμοσιδήρωση) οπότε θα πρέπει να αρχίσει η διαδικασία θεραπείας «αποσιδήρωσης» με τους καλούμενους χηλικούς παράγοντες του σιδήρου. Τα φάρμακα αυτά μπορεί να είναι από το στόματος, να χορηγηθούν υποδορίως ή ενδοφλεβίως. Αν και οι θεραπείες αυτές έχουν σχετικά λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν είναι αποδεδειγμένο κατά πόσο αυξάνουν την ολική επιβίωση.

Αντιμετώπιση της λευκοπενίας

Ασθενής με ουδετεροπενία, που έχει αντιμετωπίσει ένα τουλάχιστον σοβαρό επεισόδιο λοίμωξης, μπορεί να πάρει αυξητικό παράγοντα (G-CSF), που αυξάνει τον αριθμό των ουδετεροφίλων και μειώνεται έτσι ο κίνδυνος λοιμώξεων. Σε περίπτωση λοίμωξης σε ασθενείς με ουδετεροπενία απαιτείται άμεση έναρξη της κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής και συχνά εισαγωγή στο Νοσοκομείο.

Αντιμετώπιση της θρομβοπενίας

Σοβαρή θρομβοπενία με αιμοπετάλια χαμηλότερα από 10.000/μL και ταυτόχρονη εμφάνιση αιμορραγιών που προκαλούνται απ' αυτήν, αντιμετωπίζονται με μεταγγίσεις αιμοπεταλίων. Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων πρέπει να γίνονται με πολλή περίσκεψη, όχι με κριτήριο μόνο τον αριθμό των αιμοπεταλίων εξαιτίας αντισωμάτων που αναπτύσσονται εναντίον των αιμοπεταλίων μετά από συχνές μεταγγίσεις και τα οποία μπορεί να καταστρέφουν τα αιμοπετάλια που θα χρειασθεί μελλοντικά ο ασθενής. Υπάρχουν κάποια φάρμακα που μπορεί να μειώνουν τους κινδύνους εμφάνισης σοβαρής αιμορραγίας επί πολύ θρομβοπενικών ασθενών.

Ανοσοτροποποιητική αγωγή σε ασθενείς με ΜΔΣ και έλλειψη του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5 (del5q)

Η λεναλιδομίδη (εμπορική ονομασία Revlimid) είναι ένα ανάλογο της θαλιδομίδης που παρουσιάζει ανοσοτροποποιητική δράση και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό στους μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς με ΜΔΣ και έλλειψη του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 5

(σύνδρομο del5q). Με τη χορήγηση του φαρμάκου οι ασθενείς αυτοί μπορεί να απεξαρτητοποιηθούν τελείως από τις μεταγγίσεις και να βελτιωθούν πολύ κλινικά και αιματολογικά.

Ανοσοκατασταλτική αγωγή

Σε ορισμένους ασθενείς με ΜΔΣ το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να ευθύνεται για τη μειωμένη παραγωγή των κυττάρων του αίματος από το μυελό των οστών. Αυτό είναι πιο συχνό σε ασθενείς με ένα τύπο ΜΔΣ που ονομάζεται υποπλαστικό ΜΔΣ. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς (ιδιαίτερα νέοι με νόσο αρχικού σταδίου) μπορεί να ανταποκριθούν σε ανοσοκατασταλτική αγωγή και να επιτευχθεί μείωση των μεταγγίσεων και αιματολογική βελτίωση. Στην ανοσοκατασταλτική αγωγή περιλαμβάνεται η χρήση αντιθυμοκυτταρικής σφαιρίνης που χορηγείται ενδοφλεβίως για 4-6 ημέρες και η κυκλοσπορίνη που χορηγείται από του στόματος 2 φορές την ημέρα για όσο καιρό είναι αποτελεσματική. Η χορήγηση

αντιθυμοκυτταρικής σφαιρίνης μπορεί να συνοδεύεται από αλλεργική αντίδραση γι' αυτό και μπορεί να χρειασθεί συγχορήγηση με κορτιζόνη.

Χημειοθεραπεία χαμηλής έντασης

Η χημειοθεραπεία χαμηλής έντασης έχει ως στόχο την ελάττωση ταχέως πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων στον μυελό των οστών και την αποφυγή επιπλοκών από την άθροιση παθολογικών λευκών αιμοσφαιρίων στη συστηματική κυκλοφορία, τους ιστούς και τα όργανα του σώματος. Συνήθως χορηγείται η υδροξυουρία από το στόμα, και η κυταραμπίνη σε μικρές δόσεις υποδορίως ανά 12-ωρο για 5-10 συνεχόμενες ημέρες, θεραπείες που μπορούν να ληφθούν κατ' οίκον και δεν απαιτούν την παραμονή του ασθενούς στο Νοσοκομείο. Σε άλλες περιπτώσεις όταν ο αριθμός των λευκών στο αίμα ανέβει σχετικά απότομα, μπορεί να απαιτηθεί χορήγηση κάπως εντονότερης θεραπείας με συνεχή 24-ωρη έγχυση κυταραμπίνης. Η θεραπεία αυτή δεν μπορεί να χορηγηθεί εκτός Νοσοκομείου.



Θεραπεία τροποποίησης της πορείας της νόσου

Η θεραπεία αυτού του τύπου είναι «κατευθυνόμενη», δηλαδή στοχεύει κάποιες διαταραχές γονιδίων που εμφανίζουν τα κύτταρα μυελού των ασθενών και προσπαθεί να τροποποιήσει τις διαταραχές αυτές, ώστε να μην επιταχύνεται η εξέλιξη της νόσου ή να επιστρέψει η νόσος σε προγενέστερα ασυμπτωματικά στάδια. Στους ασθενείς που ανταποκρίνονται, εμφανίζεται βελτίωση της παραγωγής φυσιολογικών ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων και διόρθωση ή βελτίωση των κυτταροπενιών τους. Συνιστάται σε συμπτωματικούς ασθενείς με ενδιαμέσου και υψηλού κινδύνου ΜΔΣ και περιλαμβάνει κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα:

- Αζακυτιδίνη (Azacytidine – εμπορική ονομασία: Vidaza) που χορηγείται υποδορίως για 7 ημέρες κάθε 28 ημέρες. Έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών, συγκρινόμενη με την υποστηρικτική αγωγή και την χημειοθεραπεία. Η ανταπόκριση αξιολογείται μετά από 6 συνήθως κύκλους θεραπείας και όσοι ασθενείς ανταποκριθούν, συνεχίζουν την ίδια θεραπεία μέχρι να χάσουν την ανταπόκριση.
- Δεσιταμπίνη (Decitabine – εμπορική ονομασία: Dacogen) που χορηγείται ενδοφλεβίως για 1 περίπου ώρα επί 5 συνεχόμενες ημέρες κάθε 28 ημέρες. Και εδώ χορηγούνται τουλάχιστον 4-6 κύκλοι θεραπείας και όσοι ασθενείς ανταποκριθούν συνεχίζουν την θεραπεία μέχρι να χαθεί η ευνοϊκή τους ανταπόκριση. Η δεσιταμπίνη έχει έγκριση για τους ασθενείς με ποσοστό βλαστών $\geq 20\%$.

Χημειοθεραπεία υψηλής έντασης

Σε προχωρημένα στάδια της νόσου, η εντατική χημειοθεραπεία μπορεί να βοηθήσει το 25-30% των ασθενών για περίπου 12 μήνες. Η θεραπευτική αυτή αντιμετώπιση προϋποθέτει καλή φυσική κατάσταση και ενημέρωση του ασθενούς για τους κινδύνους της. Η χημειοθεραπεία υψηλής έντασης δεν μπορεί από μόνη της να οδηγήσει σε ίαση και έτσι συχνά ακολουθείται από αλλογενή μεταμόσχευση κάτω από συγκεκριμένες προϋποθέσεις, όπως αναφέρεται παρακάτω.

Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων αίματος ή μυελού

Η διαδικασία αυτή μπορεί να βοηθήσει ένα μικρό ποσοστό ασθενών που έχουν:

- α. συμβατό δότη
- β. ηλικία μικρότερη των 60 χρόνων και
- γ. καλή φυσική κατάσταση, εξαιτίας των σοβαρών κινδύνων της μεταμόσχευσης.

Μέχρι σήμερα οι περισσότεροι ασθενείς

που μεταμοσχεύθηκαν είχαν ηλικία μικρότερη των 40 χρόνων και φαίνεται ότι εφόσον υπερπηδηθούν οι παρενέργειες της θεραπείας αυτής, η πιθανότητα ίασης είναι υψηλή.

Κλινικές Δοκιμές

Καθώς δεν υπάρχουν πολλές αποτελεσματικές θεραπείες για τους ασθενείς με ΜΔΣ, πολλά καινούργια φάρμακα βρίσκονται υπό ανάπτυξη, στα πλαίσια κλινικών δοκιμών. Κλινική δοκιμή είναι κάθε κλινική έρευνα που διεξάγεται σύμφωνα με αυστηρές επιστημονικές και ηθικές προϋποθέσεις και συνθήκες στον άνθρωπο και έχει σκοπό να τεκμηριώσει την ασφάλεια και /ή την αποτελεσματικότητα ενός νέου θεραπευτικού χειρισμού. Κάθε νέα θεραπεία και φάρμακο που κυκλοφορεί στο εμπόριο έχει προκύψει μετά από πολλές κλινικές δοκιμές. Η συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές μπορεί να ωφελήσει πολλούς ασθενείς, αφού έχουν τη δυνατότητα να θεραπευτούν με νέα αποτελεσματικά φάρμακα, που αναμένεται να κυκλοφορήσουν μεταγενέστερα.



Επίλογος

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα είναι σοβαρά νοσήματα του μυελού των οστών, για τα οποία δεν υπάρχει τουλάχιστον μέχρι σήμερα ίαση. Σε παγκόσμιο επίπεδο παρατηρείται αύξηση της συχνότητάς τους, ιδιαίτερα στις μεγαλύτερες ηλικίες. Είναι γεγονός ότι στις ημέρες μας οι γιατροί διαγιγνώσκουν αυτά τα νοσήματα πολύ πιο εύκολα σε σύγκριση με το παρελθόν. Στο πεδίο αυτό γίνεται εκτεταμένη έρευνα και υπάρχουν ελπίδες ότι θα βρεθούν βελτιωμένες ειδικές θεραπείες που θα βοηθήσουν σημαντικά τους ασθενείς με ΜΔΣ.

ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Οκτώβριος 2016

Έκδοση Ιδρύματος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας





Τσιμισκή 21 • 546 24 Θεσσαλονίκη
Τηλ. 2310 268515 • Fax: 2310 268554
E-mail: info@idelhema.gr
www.idelhema.gr