



PSDTA Sindromi Mielodisplastiche

Allegato 1 : Percorso diagnostico

A cura del Gruppo di Studio

Leucemie Acute e

Mielodisplasie

Rete Oncologica del Piemonte e Valle

d'Aosta Anno di pubblicazione 2025

PERCORSO DIAGNOSTICO

Percorso diagnostico

Un terzo dei pazienti può essere asintomatico alla diagnosi. Il sospetto clinico di SMD può essere formulato, in particolare in un paziente anziano, in presenza di un'anemia (generalmente normo-macrocitica o macrocitica) da insufficienza midollare non riconducibile ad altre cause (carenziali e/o da infiammazione cronica), eventualmente associata a neutropenia e/o piastrinopenia.

I segni e sintomi che possono portare alla consultazione del medico di famiglia sono solitamente aspecifici:

- pallore, affaticabilità e dispnea da sforzo imputabili all'anemia, possono anche emergere clinicamente i sintomi di un'ischemia d'organo latente
- complicanze infettive secondarie alla neutropenia
- emorragie spontanee o dopo trauma lievi legati alla piastrinopenia

Il paziente con sospetto o diagnosi di sindrome mielodisplastica giunge all'attenzione delle Ematologie tramite

- Visita medico di medicina generale
- Richiesta di consulenza da altre Divisioni dell'Azienda Ospedaliera
- Dal Pronto Soccorso
- Visita ematologica Urgente

I pazienti con sospetto diagnostico di MDS devono essere sottoposti ai seguenti accertamenti per escludere cause secondarie di citopenia e displasia o altre patologie ematologiche:

- Emocromo con formula, reticolociti, esami ematochimici
- Striscio di sangue venoso periferico
- Immunofenotipo su sangue periferico
- Immunofenotipo per ricerca di cloni EPN
- Assetto vitaminico e marziale
- indici di emolisi
- Esami di funzionalità epato-renale, tiroidea, indici di flogosi, elettroforesi delle sieroproteine
- Assetto virale per HIV, HBV, HCV, parvovirus B19 (nelle forme ipoplasiche), CMV
- Determinazione gruppo sanguigno
- Esame midollare con biopsia ossea

L'indicazione per l'esame midollare viene data dall'ematologo e viene eseguito ambulatorialmente mediante:

Aspirato midollare per

- esame morfologico dello striscio con colorazione MGG per determinazione della displasia in una o più linee cellulari (come da indicazione WHO la displasia viene definita quando > 10% delle cellule della linea è displastica) e conta dei blasti
- immunofenotipo in citofluorimetria per studio del fenotipo cellulare e di eventuali anomalie di maturazione
- analisi del cariotipo e rilevazione di anomalie cromosomiche che possono contribuire alla diagnosi e allo score prognostico. La caratterizzazione citogenetica del sangue midollare è considerata oggi un elemento fondamentale per la diagnosi, la stratificazione prognostica ed, in alcuni casi, per l'indirizzo terapeutico. Infatti, circa il 50-70% dei pazienti con MDS presenta, alla diagnosi, delle alterazioni cromosomiche strutturali e/o numeriche. Le più comuni anomalie riscontrabili nelle SMD sono: monosomia-delezione del cromosoma 5, monosomia-delezione del cromosoma 7, trisomia del cromosoma 8, delezione del braccio lungo del cromosoma 20, delezione del braccio corto del cromosoma 17, traslocazioni a carico della banda q23 del cromosoma 11, anomalie del cromosoma 3 e cariotipo complesso. La perdita del cromosoma Y è di consueto riscontro nei pazienti con SMD ma viene considerata un fenomeno età-correlato non sempre indicativo di un disordine clonale). Tale analisi andrà effettuata su 20 metafasi come da linee guida. FISH con sonde per le principali anomalie cromosomiche comuni nelle MDS in caso di fallimento della citogenetica o della scarsità di metafasi (< 20)
- NGS nei pazienti eleggibili a trapianto allogenico, valutazione mutazione SFR3B1 in mancanza di indagine istologica e casi selezionati
- Campione per stoccaggio per future indagini di biologia

Biopsia ossea per esame istologico con valutazione cellularità, conteggio CD 34, grading fibrosi, ricerca sideroblasti ad anello

Le indagini andranno completate con esami biochimici e strumentali per valutare, soprattutto nei pazienti anziani, le eventuali comorbidità presenti.

Le procedure diagnostiche dovranno consentire la classificazione dei pazienti secondo i criteri formulati nel 2016 dalla WHO e secondo i criteri prognostici IPSS, IPSS-R.

A completamento diagnostico, soprattutto nei pazienti candidabili a chemioterapia intensiva, utile completare con:

- Rx torace
- Spirometria
- Ecocardiogramma
- Posizionamento CVC (PICC/Hohn)
- Valutazione score HTCI (Charlson)

CLASSIFICAZIONE WHO 2016

CATEGORIA	DYSPLASTIC LINEAGES	CYTOPENIAS ¹	RING SIDEROBLASTS AS % of BM ERYTHROID ELEMENTS	BM blasts	PB blasts	CYTOGENETICS
MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)	1	1 o 2	<15% / <5% ²	<5%, no Auer rods	<1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated Del(5q)
MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)	2 o 3	1-3	<15% / <5% ²	<5%, no Auer rods	<1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated Del(5q)
MDS with ring sideroblasts and single lineage dysplasia (MD-RSSLD)	1	1 o 2	≥15% / ≥5% ²	<5%, no Auer rods	<1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated Del(5q)
MDS with ring sideroblasts and multilineage dysplasia (MDS-RSMLD)	2 o 3	1-3	≥15% / ≥5% ²	<5%, no Auer rods	<1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated Del(5q)
MDS with isolated del(5q)	1-3	1-2	None or Any	<5%, no Auer rods	<1%, no Auer rods	Del(5q) alone or with 1 additional abnormality except -7 or Del(7q)
MDS with excess blasts-1 (MDS-EB1)	0-3	1-3	None or Any	5-9%, no Auer rods	2-4%, no Auer rods	Any
MDS with excess blasts-2 (MDS-EB2)	0-3	1-3	None or Any	10-19%, or Auer rods	5-19%, or Auer rods	Any
MDS, unclassifiable (MDS-U)						
with 1% blood blasts	0-3	1-3	None or Any	<5%, no Auer rods	=1% ³ , no Auer rods	Any
with single lineage dysplasia and pancytopenia	1	3	None or Any	<5%, no Auer rods	<1%, no Auer rods	Any
based on defining cytogenetic abnormality	0	1-3	<15%	<5%, no Auer rods	<1%, no Auer rods	MDS-defining abnormality

¹ Cytopenias defined as Hb < 10 g/dl, PLT < 100.000/mm³, N < 1800/mm³. Rarely, MDS may present with mild anemia or thrombocytopenia above these levels. PB monocytes must be < 1000/mm³.

² If SF3B1 mutation is present

³ 1% PB blasts must be recorded on at list 2 separate occasions

TABLE 1 The fifth edition of the WHO MDS classification.²⁰

MDS with defining genetic abnormalities	Blasts
MDS with low blasts and isolated 5q deletion (MDS-5q)	<5% BM and <2% PB
MDS with low blasts and <i>SF3B1</i> mutation (MDS- <i>SF3B1</i>)	<5% BM and <2% PB
MDS with biallelic <i>TP53</i> inactivation (MDS-biTP53)	<20% BM and PB
MDS, morphologically defined	
MDS with low blasts (MDS-LB)	
MDS, hypoplastic (MDS-h)	
MDS with increased blasts (MDS-IB)	
MDS-IB1	5%–9% BM or 2%–4% PB
MDS-IB2	10%–19% BM; or 2%–19% PB
MDS with fibrosis	5%–19% BM; or 2%–19% PB

IPSS

Variabili	Score				
	0	0.5	1	1.5	2
Blasti midollari	<5%	5-10%	-	11-20	21-30
Cariotipo *	Favorevole	Intermedio	Sfavorevole	-	-
Citopenia #	0/1	2/3	-	-	-
GRUPPI DI RISCHIO SCORE 0 = basso (mediana di sopravvivenza 5.7 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 9,4 anni) SCORE 0.5- 1 = intermedio-1 (mediana di sopravvivenza 3.5 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 3,3 anni) SCORE 1.5-2 = intermedio-2 (mediana di sopravvivenza 1.2 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 1,2 anni) SCORE >2 = alto (mediana di sopravvivenza 0.4 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 0,2 anni)					
*Favorevole: normale, del(5q) (alterazione isolata), del(20q) (alterazione isolata), -Y (alterazione isolata); *Intermedio: altre anomalie; *Sfavorevole: cariotipo complesso (≥3 anomalie), anomalie cromosoma 7;					
#Citopenia: emoglobina <10 g/dL, piastrine <100x10 ⁹ /L, neutrofili < 1.8x10 ⁹ /L.					

R - IPSS

Variabili	Score						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Cariotipo*	Molto favorevole		Favorevole		Intermedio	Sfavorevole	Molto sfavorevole
% di Blasti	0-2	-	3-4	-	5-10	>10	-
Emoglobina	≥10		8-9	<8	-	-	-
Piastrine	≥100	50-99	<50	-	-	-	-
ANC	≥0,8	<0,8	-	-	-	-	-
GRUPPI DI RISCHIO SCORE ≤1,5 = Molto basso (mediana di <u>sopravvivenza</u> 9,3 anni – rischio di evoluzione leucemica raro) SCORE 2-3 = Basso (mediana di <u>sopravvivenza</u> 6,3 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 10,8 anni) SCORE 4-4,5 = Intermedio (mediana di <u>sopravvivenza</u> 3,4 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 3,2 anni) SCORE 5-6 = Alto (mediana di <u>sopravvivenza</u> 1,2 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 1,4 anni) SCORE >6 = Molto alto (mediana di <u>sopravvivenza</u> 0,6 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 0,7 anni) * Molto favorevole: -Y, del(11q); * Favorevole: normale, del(5q), del(12), del(20q), doppia alterazione che include del(5q); * Intermedio: del(7q), +8, +17, i(17q), altre anomalie; * Sfavorevole: cariotipo complesso (3 anomalie), doppia alterazione che include -7/del(7q); 7, inv(3)/t(3q)/del(3q), * Molto sfavorevole: cariotipo complesso (>3 anomalie).							

WPSS

Variabili	Score			
	0	1	2	3
Sottogruppo WHO	RA, RARS, 5q-	RCMD	AREB-1	AREB-2
Cariotipo *	Favorevole	Intermedio	Sfavorevole	-
Anemia severa #	No	Si	-	-
GRUPPI DI RISCHIO SCORE 0 = molto basso (mediana di sopravvivenza 103 mesi) SCORE 1 = basso (mediana di sopravvivenza 72 mesi) SCORE 2 = Intermedio (mediana di sopravvivenza 40 mesi) SCORE 3-4 = alto (mediana di sopravvivenza 21 mesi) SCORE 5-6 = molto alto (mediana di sopravvivenza 12 mesi)				
Fibrosi midollare	La presenza di fibrosi midollare di grado 2-3 implica un upgrade di gruppo di rischio			
*Favorevole: normale, del(5q) (alterazione isolata), del(20q) (alterazione isolata), -Y (alterazione isolata); *Intermedio: altre anomalie; *Sfavorevole: cariotipo complesso (≥3 anomalie), anomalie cromosoma 7;				
# Anemia severa emoglobina <9 g/dL nei maschi o <8 g/dL nelle femmine.				