

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ
ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинското згрижување при миелодиспластични синдроми, преку практикување на медицина заснована на докази.

Член 2

Начинот на медицинско згрижување е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинско згрижување при миелодиспластични синдроми, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на постапката, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2947/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

МЕЛОДИСПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ (МДС)

- Основи
- Епидемиологија
- Етиологија
- Симптоми
- Дијагноза
- Диференцијална дијагноза
- Класификација и прогностички маркери
- Клинички тек
- Терапија и следење
- Поврзани извори

ОСНОВИ

- Миелодиспластичните синдроми (МДС) се малигни крвни заболувања, кои имаат тенденција да еволуираат во акутна леукемија.
- Сомнение за МДС треба се постави особено кај повозрасен пациент со неразјаснета макроцитна анемија, која може да биде асоцирана со леукопенија или со тромбоцитопенија.
- Абнормалните вредности на крвните параметри се должат на нарушувања во диференцијацијата и во созревањето на клеточните линии (дисплазии) во коскената срцевина.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Нови случаи: 4-5/годишно на 100.000 индивидуи.
- Ризикот да се добие оваа болест се зголемува со возраста; медијана на возраста при дијагноза е 70 години.

ЕТИОЛОГИЈА

- Етиологијата, главно, е непозната.
- Во факторите на ризик спаѓаат анамнеза за цитотоксична терапија, радиотерапија, експозиција на бензен или инсектициди, зрачење, автологна трансплантација на матични хематопоеетски клетки и некои крвни заболувања.

СИМПТОМИ

- Една петтина од пациентите немаат симптоми при дијагнозата.
- Симптомите се предизвикани од цитопениите.
 - Повеќето ќе имаат симптоми, поврзани со анемијата.
 - Бактериски инфекции заради неутропенијата и дисфункцијата на неутрофилите.
 - Крвавења, поврзани со тромбоцитопенија.

ДИЈАГНОЗА

- Дијагнозата се поставува врз основа на комплетна крвна слика, преглед на коскена срцевина и хромозомски студии.
- Комплетна крвна слика
 - Скоро секогаш макроцитна анемија.

- Леукопенија или тромбоцитопенија кај 50% од случаите (5q синдромот се карактеризира со покачен број на тромбоцити).
 - Типична карактеристика се неутрофили со хипогранулирана цитоплазма и со хиполобулирани јадра.
 - Надуени тромбоцити.
- Понекогаш бластни клетки, зависно од стадиумот на болеста.
- Коскена срцевина
 - Мултилиниска дисплазија (абнормалности на јадрото и нарушено созревање.
 - Бројот на бласти може да е зголемен, но секогаш е под 20%.
 - Во некои случаи при боење за железо можат да се видат ринг сидеробласти.
- Хромозомски студии
 - Абнормални кај повеќе од половината пациенти.
 - Можат да ја потврдат дијагнозата во нејасни случаи и да помогнат во проценка на прогнозата.

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

- Кај хронична миеломоноцитна леукемија, во крвта на пациентот ќе постои апсолутна моноцитоза и 50% од пациентите ќе имаат спленомегалија.
- Дизплазијата понекогаш може да биде асоцирана со дефицит на витамин Б-12 или фолна киселина, прекумерно користење алкохол, труење со тешки метали, ХИВ инфекција, скорешна цитотоксична терапија, апластична анемија и пароксизмална ноќна хемоглобинурија.

КЛАСИФИКАЦИЈА И ПРОГНОСТИЧКИ МАРКЕРИ

- Класификацијата на СЗО (2008 година) наведува 7 подгрупи според:
 - Присуство на едно- или повеќелиниска дисплазија
 - РЦУД = рефрактерна цитопенија со еднолиниска дисплазија.
 - РЦМД = рефрактерна цитопенија со мултилиниска дисплазија.
 - Бројот на бласти во крвта и во коскената срцевина
 - РАЕБ = рефрактерна анемија со ексцес на бласти 5-20%.
 - Бројот на ринг сидеробласти во коскената срцевина (над или под 15%)
 - Присуство на 5q- хромозомската промена
- Главни прогностички маркери кои заболувањето го класифицираат како ниско- или високоризично:
 - Бројот на бласти во коскената срцевина: покачување над 10% претскажува трансформација во леукемија.
 - Хромозомски промени.
 - Едно- или повеќелиниска дисплазија и нејзината тежина.

КЛИНИЧКИ ТЕК

- Зголемен ризик од инфекции и од кржавења.
- 5q синдромот има најдобра прогноза (10 години), РАЕБ најлоша (1-1.5 година).
- Ризикот од трансформација во акутна леукемија е најмал кај РЦУД и 5q синдромот (2-8%), а највисок кај РАЕБ (25-35%).

ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ

- Алогената трансплантација на матични хематопоеетски клетки може да понуди потенцијал за излекување, особено кај пациенти на возраст под 65 години. Кај повозрасни пациенти и оние со послабо здравје, третманот е палијативен.
- За терапискиот пристап одлучува специјалист по интерна медицина или хематолог.
- Асимптоматски пациент треба да биде следен на секои 2- 4 месеци.

Супортивни мерки

1. Третман на анемијата
 - Еритропоетин.
 - Терапевтски обид во текот на 3 - 4 месеци, доколку серумскиот еритропоетин е понизок од 500 У/л, а процентот на бласти во коскената срцевина е помал од 10%.
 - Додавање на гранулоцитен фактор на раст кон терапијата со еритропоетин може да го подбри одговорот на третманот, особено кај анемија со ринг сидеробласти.
 - За прагот за трансфузија на еритроцити се одлучува индивидуално (појава на симптоми), обично кога хемоглобинот во крвта е < 70-90 г/л.
2. Третман на кржавењето
 - Тромбоцити не треба да се трансфундираат профилактски, туку само во случај на значајно крвање (со исклучок на хируршки зафати или фармакотерапија на МДС).
 - Доколку кржавењата се рекурентни, транексамична киселина.
3. Третман на инфекциите
 - Гранулоцитен фактор на раст при неутропенични инфекции.

Специфичен третман за МДС

- Алогена трансплантација на матични хематопоеетски клетки (единствен модалитет за излекување).
 - За пациенти на 65 години и помлади, доколку карактеристиките на заболувањето укажуваат на лоша прогноза или ако пациентот има симптоми (тешки цитопении), доколку општото здравје на пациентот е добро и постои донор.
- Пациенти со висок ризик кои не се погодни за трансплантација
 - Азациитин (лек на избор).
 - Исто така и за пациенти, чија болест се трансформирала во леукемија, доколку бројот на бласти во коскената срцевина е < 30%.
 - Цитотоксична хемотерапија.
 - Протоколи со комбинирана хемотерапија може да се даваат кај пациенти под 70 години, чија болест се трансформирала во леукемија, доколку се во добра општа состојба и немаат хромозомски промени од висок ризик.
 - Нискодозна хемотерапија (хидроксиуреа, мелфалан) кај пациенти над 70 години, чија болест се трансформирала во леукемија, а кои се рефрактерни на азациитин.
- Пациенти со низок ризик со симптоми:
 - Имуносупресивна терапија.
 - Особено ако коскената срцевина е хипопластична или со типизација на ткивата е утврден HLA-DR 15.
 - Кај 5q⁻ синдромот треба да се разгледа можноста за леналидомид, а кај тешки цитопении, рефрактерни на други начини на лекување, азациитин (во моментов ова не се официјални индикации за овие лекови).

ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

Интернет ресурси

- Nordic MDS-group (Care program)
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

РЕФЕРЕНЦИ

1. Jädersten M, Hellström-Lindberg E. Myelodysplastic syndromes: biology and treatment. J Intern Med 2009 Mar; 265(3): 307-28.
2. Valent P, Horny HP, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, Haferlach T, Haase D, Kolb HJ, Krieger O, Loken M, van de Loosdrecht A, Ogata K, Orfao A, Pfeilstöcker M, Rüter B, Sperr WR, Stauder R, Wells DA. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. Leuk Res 2007 Jun; 31(6): 727-36.
3. Kasner MT, Luger SM. Update on the therapy for myelodysplastic syndrome. Am J Hematol 2009 Mar; 84(3): 177-86.
4. Mufti GJ, Chen TL. Changing the treatment paradigm in myelodysplastic syndromes. Cancer Control 2008 Oct;15 Suppl() :14-28.
5. Timo Siitonen Article ID: ebm00327 (015.048) © 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

1. **EBM-Guideline, 15.11.2010.**
2. **Упатството треба да се ажурира на 3 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до јуни 2015 година.**