

PROTOCOLO SINDROMES MIELODISPLÁSICOS

INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo de trastornos clonales de la célula madre hematopoyética, caracterizados por hematopoyesis infectiva y aumento en la muerte celular intramedular, que típicamente se manifiestan con citopenias en sangre periférica y médula ósea hipo, hiper o normocelular con menos de 20% de blastos.

Se estima que 20 a 30% de los pacientes con SMD tienen predisposición a sufrir transformación a Leucemia Mieloide Aguda (LMA); esta progresión se caracteriza por la expansión de la clona anormal con inhibición de la hematopoyesis normal.

Estos padecimientos pueden ocurrir de novo o ser secundarios a tratamiento con quimioterapia citotóxica y/o radioterapia. Debido al incremento en el número de niños sobrevivientes de cáncer se ha observado un incremento en el número de casos de SMD secundario.

Se desconoce con precisión la incidencia de los SMD *de novo*, aunque son raros en la población pediátrica y representan sólo 3% de todas las neoplasias hematopoyéticas malignas en menores de 14 años y se ha reportado que hasta 17% de los casos de LMA podrían tener una fase mielodisplásica previa.

Algunos padecimientos genéticos como la anemia de Fanconi y los síndromes de Down y Schwachman predisponen al desarrollo de SMD en la infancia.

CLASIFICACIÓN

Existen dos tipos de clasificaciones para los SMD: *Morfológica y Pronóstica*.

Clasificación Morfológica

Se han descrito dos sistemas, el primero fue el de la FAB en 1982 y posteriormente el de la OMS en 2001, que fue actualizado en el año 2008. La tabla 1 muestra una comparación de estos dos sistemas.

La clasificación de la FAB representa el primer intento de desarrollar una clasificación morfológica sistemática, sin embargo es sólo parcialmente aplicable a los niños, ya que algunos subtipos son extremadamente raros en la edad pediátrica, tal es el caso de la anemia refractaria con sideroblastos en anillo y la leucemia mielomonocítica crónica. La clasificación de la OMS eliminó el subtipo AREB-T, redujo a 20% la cifra de blastos para establecer la diferencia entre SMD y LAM, eliminó a la LMMC de los SMD para incluirla en los Síndromes Mieloproliferativos (SMP) e incorporó algunos criterios citogenéticos.

Existe cierta sobreposición entre los SMD y los SMP que ocurren en la edad pediátrica y las variantes que se presentan en niños pequeños tienen algunas características específicas. En el año 2003 se publicó una clasificación para los SMD/SMP de la infancia que derivó de un consenso internacional (1). En esta clasificación los SMP y los SMD se separan en tres categorías: Leucemia Mielomonocítica Juvenil, SMD y Síndrome de Down. La tabla 2 describe estas categorías

La modificación pediátrica a la clasificación de la OMS enfatiza los subtipos de SMD que se presentan en niños y elimina los subtipos de adultos que no se presentan en edad pediátrica. La citopenia refractaria es la variedad más común de SMD en niños y se presenta en aproximadamente la mitad de los casos.

La monosomía 7 en los niños con frecuencia se separa como una entidad hematológica diferente (Síndrome de monosomía 7), que característicamente ocurre en niños pequeños, con predominio en varones y se acompaña de hepatoesplenomegalia y leucocitosis, sin embargo la pérdida completa del cromosoma 7 puede ocurrir en cualquiera de los subtipos morfológicos de SMD (2).

Clasificación Pronóstica

Existen pocos sistemas de clasificación específicos para SMD en pediatría, uno de ellos es el Sistema FPC Pediátrico (HbE-Plaquetas-Citogenética), que no ha sido ampliamente aceptado, a pesar de que parece ser altamente predictivo de supervivencia (3).

El *International Prognostic Scoring System* (IPSS) (4) utiliza el porcentaje de blastos en MO, el cariotipo y el número de citopenias para asignar un valor, dependiendo de esta cifra, los pacientes se estratifican en 4 grupos de riesgo (bajo, intermedio-1, intermedio-2 y alto), posteriormente se dividen de acuerdo a la edad en <60 y >60 años. El porcentaje de blastos, seguido por las alteraciones citogenéticas y la edad son los mejores predictores del resultado. Sin embargo sólo se ha demostrado su utilidad en adultos y se desconoce su valor en niños. La tabla 3 detalla las características de este sistema.

Tabla 1. Clasificaciones Morfológicas de los SMD

FAB	OMS 2001	OMS 2008	CRITERIOS
AR	AR	CR	
	AR	AR	Anemia (Hb<10 g/dL+/- neutropenia +/- trombocitopenia; <1% blastos SP, <5% blastos MO; diseritropoyesis en >10% precursores eritroides, disgranulopoyesis y dismegacariopoyesis en <10% de cels. Nucleadas; <15% de sideroblastos en anillo; ausencia de bastones de Auer
		NR	Neutropenia (<1.8x10 ⁹ /L); +/- anemia o trombocitopenia; <1% blastos SP, <5% blastos MO; >10% neutrófilos displásicos; <10% diseritropoyesis y dismegacariopoyesis; <15% de sideroblastos en anillo; ausencia de bastones de Auer
		TR	Trombocitopenia (<100x10 ⁹ /L); +/- anemia o neutropenia; <1% blastos SP, <5% blastos MO; >10% megacariocitos displásicos en >30 megacariocitos; <10% diseritropoyesis y disgranulopoyesis; <15% de sideroblastos en anillo; ausencia de bastones de Auer
ARSA	ARSA	ARSA	Anemia; ausencia de blastos SP, <5% blastos MO; diseritropoyesis aislada; >5% de sideroblastos en anillo en 100 precursores eritroides; ausencia de bastones de Auer
	CRMD	CRMD	Citopenia(s); <1x10 ⁹ /L monocitos circulantes; <1% blastos SP, <5% blastos MO; displasia en >10% de células de mas de 2 linajes; ausencia de bastones de Auer
AREB	AREB-1	AREB-1	Citopenia(s); <1x10 ⁹ /L monocitos circulantes; 5-19% blastos SP, 10-19% blastos MO; displasia en uno o más linajes; ausencia de bastones de Auer
	AREB-2	AREB-2	Citopenia(s); <1x10 ⁹ /L monocitos circulantes; <5% blastos SP, 5-9% blastos MO; displasia en uno o más linajes; bastones de Auer presentes o ausentes.
		AREB-F	Semejnte a AREB-1 o AREB-2, con displasia en al menos 2 linajes; con fibrosis difusa de reticulina, con o sin fibrosis de colágena
AREB-T	LMA	LMA	n/a
n/a	SMD, U	SMD, U	Pancitopenia; <1x10 ⁹ /L monocitos circulantes; <1% blastos SP, <5% blastos MO; displasia en >10% de células de uno o más linajes; demostrar la presencia de alteraciones cromosómicas asociadas a SMD, que incluyan exclusivamente +8, del(20q) y -Y
	SMD, del(5q) aislada	SMD, del(5q) aislada	Anemia; cuenta de plaquetas normal o aumentada; <1% blastos SP, <5% blastos MO; megacariocitos con hipolobulación nuclear; del(5q) aislada involucrando las bandas q31-q33
LMMC	SMD/SMP	SMD/SMP	n/a
		CRI (RCC)	Trombocitopenia, anemia y/o neutropenia; <2% blastos SP; <5% blastos MO; displasia inequívoca en 2 o más linajes o en >10% de ls cels de un linaje; ausencia de sideroblastos en anillo

Abreviaturas: AR Anemia Refractaria; NT Neutropenia Refractaria; TR Trombocitopenia Refractaria; CR Citopenia Refractaria; ARSA Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo; AREB Anemia refractaria con exceso de blastos; AREB-T Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación; AREB-F Anemia refractaria con exceso de blastos con fibrosis; LMMC Leucemia Mielomonocítica Crónica, MD Mielodisplasia, LMA Leucemia Mieloblástica Aguda, SMP Síndrome Mieloproliferativo; CRI (RCC) Citopenia Refractaria de la Infancia; U no clasificable.

Tabla 2. Clasificación para SMD/SMP en Pediatría

I. Enfermedades Combinadas Mieloproliferativas/Mielodisplásicas Leucemia Mielomonocítica Juvenil Leucemia Mieloide Crónica BCR/ABL negativa
II. Enfermedad en el Síndrome de Down Enfermedad Mieloproliferativa Transitoria Leucemia Mieloide Aguda del Síndrome de Down
III. Síndromes Mielodisplásicos Citopenia Refractaria (CR) Anemia Refractaria con exceso de blastos (AREB) Anemia Refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T)

Tabla 3. Sistema Internacional de Score Pronóstico (IPSS) para SMD

Variable	Score				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Blastos MO	<5%	5-10%	-	11-20%	21-30%
Cariotipo	Bueno	Intermedio	Pobre	-	-
Citopenia	0 ó 1 linaje	2 ó 3 linajes	-	-	-

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y varían de acuerdo con el subtipo de SMD.

En casos de SMD de bajo grado los pacientes pueden estar asintomáticos y el diagnóstico establecerse durante la evaluación de otro padecimiento, aunque lo más común es que el paciente se presente con síntomas relacionados con las citopenias: palidez, fatiga, infecciones o manifestaciones de sangrado.

Los pacientes con SMD de alto grado con incremento en la cifra de blastos tienen una presentación más aguda. La presentación clínica puede ser semejante a la de los trastornos mieloproliferativos, aunque las visceromegalias y crecimientos ganglionares son hallazgos poco frecuentes

Se han reportado casos de tumor mielóide extramedular como forma inicial de presentación de SMD (5).

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

I. Historia clínica y exploración física completa

Interrogar y registrar:

1. Antecedentes heredofamiliares:
 - Síndrome de Fanconi, de Down y Schwachman
 - Historia familiar de neoplasias malignas, de padecimientos hematológicos, inmunológicos u otros síndromes

2. Historia de:
 - Falla medular
 - Neoplasias malignas previas
 - Tratamiento con quimioterapia o radioterapia
 - Otros padecimientos conocidos

3. Biometrías hemáticas previas

Exploración Física

1. Signos de infección
2. Manifestaciones de sangrado
3. Lesiones cutáneas
4. Tamaño del hígado y bazo en centímetros por abajo del borde costal
5. Linfadenopatía
6. Tumores

II. Exámenes basales de laboratorio

- Biometría Hemática Completa: Hemoglobina, cuenta de leucocitos con diferencial, plaquetas
- Hemoglobina Fetal
- Glucemia, ácido úrico, colesterol, fosfatasa alcalina, lipasa y amilasa
- Función Hepática (aminotransferasas, bilirrubinas, proteínas séricas, DHL)
- Función renal (creatinina, BUN, electrolitos séricos)
- Examen General de Orina
- Depuración de creatinina cuando esté indicado
- Grupo Sanguíneo y Rh
- Perfil de coagulación (TP, TTP)
- Cinética de Hierro
- Ferritina Sérica
- Vitamina B12 y Folatos
- IgA, IgM, IgG
- Cultivos de sangre, orina y heces cuando este indicado
- IgG e IgM para Virus Epstein Barr, Citomegalovirus, Herpesvirus humano tipo 6 (HVH-6) y parvovirus B19
- PCR para parvovirus B19 en casos de citopenia refractaria

III. Frotis de Sangre Periférica (FSP), Aspirado (AMO) y Biopsia de Médula Ósea (BMO)

La evaluación morfológica inicia con la revisión de FSP, en el que se recomienda la cuenta de al menos 100 células.

EL AMO y la BMO deben realizarse en todos los casos de SMD al diagnóstico y se recomienda realizar una cuenta de por lo menos 400 células en el AMO.

La MO puede ser normo, hipo o hiper celular. En los adultos es característicamente hiper celular, sin embargo hasta 40% de las citopenias refractarias en niños se acompañan de MO hipocelular.

La evaluación morfológica detallada es uno de los elementos más importantes en el diagnóstico de SMD.

1. Diseritropoyesis

Se caracteriza por la presencia de asincronía en la maduración núcleo/citoplasma (cambios megaloblásticos), normoblastos multinucleados, lobulaciones nucleares irregulares y cariorrexis aumentada. La maduración de la serie eritroide puede estar desviada a la izquierda, aunque es rara la detención completa de la maduración.

2. Disgranulopoyesis

Es característico encontrar hipogranularidad citoplásmica, hiposegmentación nuclear (anormalidad de pseudo Pelger-Huet); la hipersegmentación nuclear es menos común y obliga a descartar deficiencia de folatos y B12, cuando se encuentra hipersegmentación en los SMD, esta es aberrante, con puentes anormales de cromatina

3. Alteraciones en serie monocítica

El hallazgo de monocitos anormales o aumento en los monocitos inmaduros obliga a considerar la presencia de una neoplasia mielomonocítica

4. Blastos

Con frecuencia se encuentra incremento en el porcentaje de mieloblastos, una cuenta de 5-20% es diagnóstica de AREB

IV. Estudios Inmunobiológicos

a) Inmunotipificación por Citometría de Flujo

No tiene el mismo valor que en Leucemias Agudas, y de hecho no es indispensable para el diagnóstico o como criterio pronóstico. Sin embargo, puede mostrar la expresión aberrante de antígenos de superficie y también ser útil para cuantificar el porcentaje de mieloblastos y células CD34 positivas en MO. Un inmunofenotipo normal no descarta SMD.

b) Inmunohistoquímica en la Biopsia de MO

Puede ser complementaria y en algunos casos alternativa al estudio anterior.

V. Citogenética y Genética Molecular

a) Cariotipo con técnica estándar de bandeado cromosómico

b) FISH con sondas específicas para las traslocaciones ya identificadas

La monosomía 7 es la alteración cromosómica más frecuente en niños con SMD, y es común que se presente como alteración única. Las trisomías 8 y 21 son las alteraciones numéricas le siguen en frecuencia.

Las principales dificultades diagnósticas consisten en distinguir 1) SMD con una cuenta baja de blastos de Anemia Aplásica (AA) y otros padecimientos no clonales que ocasionan citopenias como infecciones y enfermedades crónicas y 2) SMD con exceso de blastos de LAM.

En el primer caso, la BMO es un elemento esencial para evitar la confusión que pueden ocasionar la fibrosis, la dilución y la variación en las muestras. Los SMD que se presentan con hipoplasia hacen el diagnóstico diferencial particularmente difícil, en estos casos los estudios secuenciales, incluyendo BMO casi siempre permitirán establecer el diagnóstico preciso, son de utilidad

también estudios de clonalidad, la búsqueda de mutaciones del oncogen NRAS, frecuente en SMD y que no se ha observado en AA, y la sobreexpresión de p53, que es marcador de SMD (6).

Para distinguir SMD de otros padecimientos, es necesario excluir infecciones por parvovirus B19, VIH, leishmaniasis visceral, deficiencia de vitamina B12, efecto de medicamentos, artritis reumatoide y algunos padecimientos metabólicos.

En cuanto al diagnóstico diferencial entre LAM y SMD es necesario tomar en cuenta que existen diferencias significativas en características clínicas, citogenéticas y de respuesta a tratamiento. En el caso de LAM la presencia de organomegalia, leucocitosis, blastos en MO >30% y la presencia de t(8;21), t(15;17), inv(16) o t(9;11) orientan al diagnóstico. En cambio en los SMD la organomegalia es poco frecuente, se espera encontrar <20% de blastos en MO y la monosomía 7 como alteración citogenética aislada. La cifra de más o menos de 20% de blastos en un solo espécimen de MO no es suficiente para establecer el diagnóstico y cuando la cuenta es limítrofe se recomienda repetir el AMO en dos semanas y contar al menos 400 células, además de considerar la realización de una nueva BMO.

Para establecer el diagnóstico de SMD se requieren por lo menos dos de los siguientes criterios:

1. Citopenia sostenida inexplicable (neutropenia, trombocitopenia o anemia)
2. Displasia morfológica en al menos dos linajes
3. Alteraciones citogenéticas clonales en las células hematopoyéticas
4. Una cifra mayor o igual a 5% de blastos en MO.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento están dirigidos a mejorar la supervivencia global, disminuir la progresión a Leucemia Aguda, mejorar la calidad de vida y mejorar los síntomas relacionados con las citopenias.

Debido a lo anterior, las medidas de soporte siguen siendo un elemento terapéutico muy importante en la mayoría de los pacientes con SMD, ya que la mortalidad en estos enfermos está principalmente relacionada con infecciones, hemorragia, anemia crónica y sobrecarga de hierro.

1. OBSERVACIÓN

Se recomienda en pacientes con citopenias refractarias que no cursan con infecciones recurrentes ni son dependientes de transfusiones, hasta que se presente cualquiera de estas dos situaciones o progresión.

2. TRANSFUSIONES

Un aspecto importante del tratamiento es el control de los síntomas relacionados con las citopenias para ello es frecuente la necesidad de terapia transfusional con plaquetas y/o concentrado eritrocitario.

3. QUELANTES DE HIERRO

Las transfusiones repetidas de eritrocitos conllevan el riesgo de sobrecarga de hierro y daño a órganos, este riesgo parece aumentar después de 20-30 transfusiones y cuando la ferritina sérica es mayor de 1000 ug/L.

La Deferoxamina y el Deferasirox se han empleado tanto en niños como en adultos para reducir los depósitos de hierro, sin embargo actualmente en

México sólo se dispone de Deferasirox y la dosis recomendada es de 20 mg/Kg.

4. FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO

a) Eritropoyetina

Aproximadamente 20-50% de los pacientes con anemia responden a eritropoyetina, aunque el resultado puede tomar hasta 6 meses y las respuestas son mejores en los casos con niveles bajos de eritropoyetina y en aquellos con SMD de bajo grado y citogenética favorable.

b) FEC-G y FEC-GM como monoterapia no han demostrado beneficio, sin embargo el uso combinado de eritropoyetina y FEC-G parece tener un efecto sinérgico para mejorar la anemia.

5. INMUNOSUPRESIÓN

Para el subgrupo de pacientes con SMD hipocelular, el empleo de GAT y/o ciclosporina ha resultado en normalización de los valores hematológicos e independencia transfusional en adultos, sin embargo hay pocos estudios en niños y su beneficio y efectos a largo plazo se desconocen.

6. QUIMIOTERAPIA ANTILEUCÉMICA

La mayoría de las series que han empleado quimioterapia intensa para LAM sin trasplante de células progenitoras han encontrado significativa morbilidad y mortalidad, con una tasa de remisión inferior al 60%, alta tasa de recaídas y supervivencia global menor al 30% (7, 8).

Sin embargo, algunos estudios sugieren que los pacientes con AREB-T que reciben quimioterapia con esquemas para LAM tienen mejores resultados que los pacientes con AREB (9, 10).

Aunque los resultados con el uso de quimioterapia antileucémica intensa no han sido buenos, su empleo puede tener un papel en el tratamiento de pacientes con más de 10% de blastos y citogenética favorable y puede ser considerada de manera individualizada en este grupo de pacientes.

Se ha probado también el uso de bajas dosis de quimioterapia empleando Ara-C, Etopósido, 6-MP, 5-Azacitidina, Topotecan, Melfalán o Busulfán, sin embargo no parece tener ningún beneficio en el tratamiento de SMD en niños (11).

7. TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

Dado el origen clonal de los SMD, un tratamiento curativo debe dirigirse a erradicar la clona de células pluripotenciales alterada, lo cual es poco probable que ocurra con el uso de quimioterapia convencional, y es por ello que el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas es el tratamiento de elección para prácticamente todas las formas de SMD de la edad pediátrica.

Se recomienda que los pacientes con AR o CR que dispongan de donador compatible sean trasplantados sin el uso de quimioterapia citorreductora previa, mientras que es conveniente que los SMD con exceso de blastos (AREB y AREB-T) reciban quimioterapia inicial con un esquema para LAM antes del trasplante (12). Sin embargo, considerando la morbilidad y mortalidad asociada a la quimioterapia de inducción, hay quienes consideran que el trasplante debe ser la primera línea de tratamiento (13).

Los esquemas de condicionamiento son diversos, aunque en este caso deben apegarse a los protocolos nacionales de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas recomendados para SMD, tomando en cuenta las características individuales de cada paciente

El trasplante autólogo se ha probado poco en niños y los resultados han sido muy pobres (9, 10).

Los pacientes que no cuenten con donador HLA compatible deben ser considerados para trasplante haploidéntico.

Profilaxis para *Pneumocystis jiroveci*

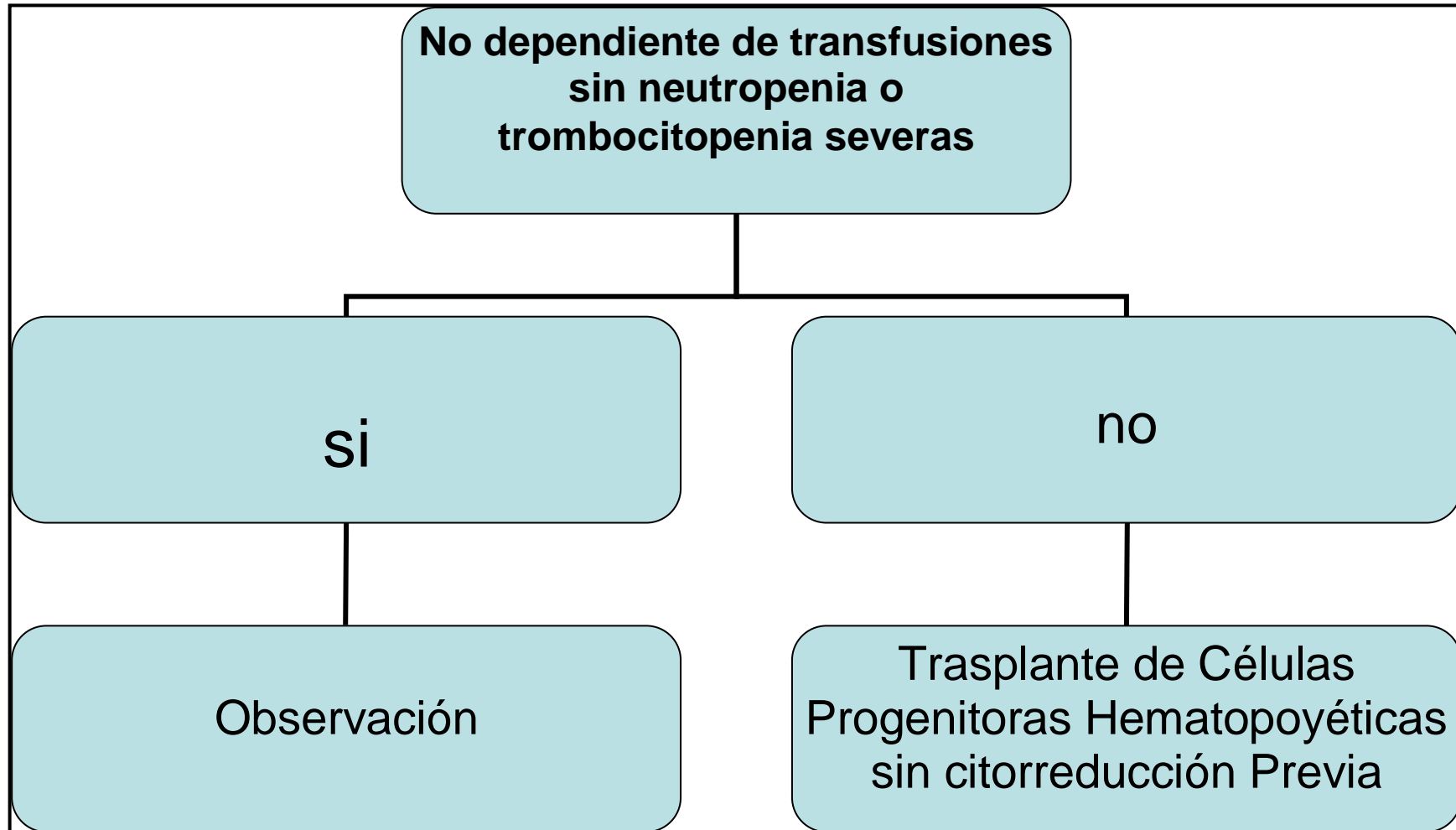
Se recomienda el empleo de trimetoprim/sulfametoxazol (5 mg/kg/día vía oral dividido en dos dosis), para aquellos pacientes sometidos a quimioterapia desde el inicio de la quimioterapia a dos meses después de suspendida.

REFERENCIAS

1. Hasle H, Niemeyer CM, Chessells, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia*, 2003; 17: 277-82.
2. Baranger L, Barucher A, Leverger G, et al. Monosomy-7 in childhood hematopoietic disorders. *Leukemia*, 1990; 4: 345-9
3. Passmore SJ, Hann IM, Stiller CA, et al. Pediatric Myelodysplasia: a study of 68 children and a new prognostic scoring system. *Blood* 1995; 85: 1742-50.
4. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 1997; 89: 2079-88.
5. Hicsönmez G, Cetin M, Yenicesu I, et al. Evaluation of children with myelodysplastic syndrome: importance of extramedullary disease as a presenting symptom. *Leuk Lymphoma*, 2001; 42: 665-74.
6. Elghetany MT, Vyas S and Yuoh G. Significance of p53 overexpression in bone marrow biopsies from patients with bone marrow failure: aplastic anemia, hypocellular refractory anemia, and hypercellular refractory anemia. *Ann Hematol*, 1998; 77: 261-4.
7. Sasaki H, Manabe A, Kojima S, et al. Myelodysplastic syndrome in childhood: a retrospective study of 189 patients in Japan. *Leukemia*, 2001; 15: 1713-20

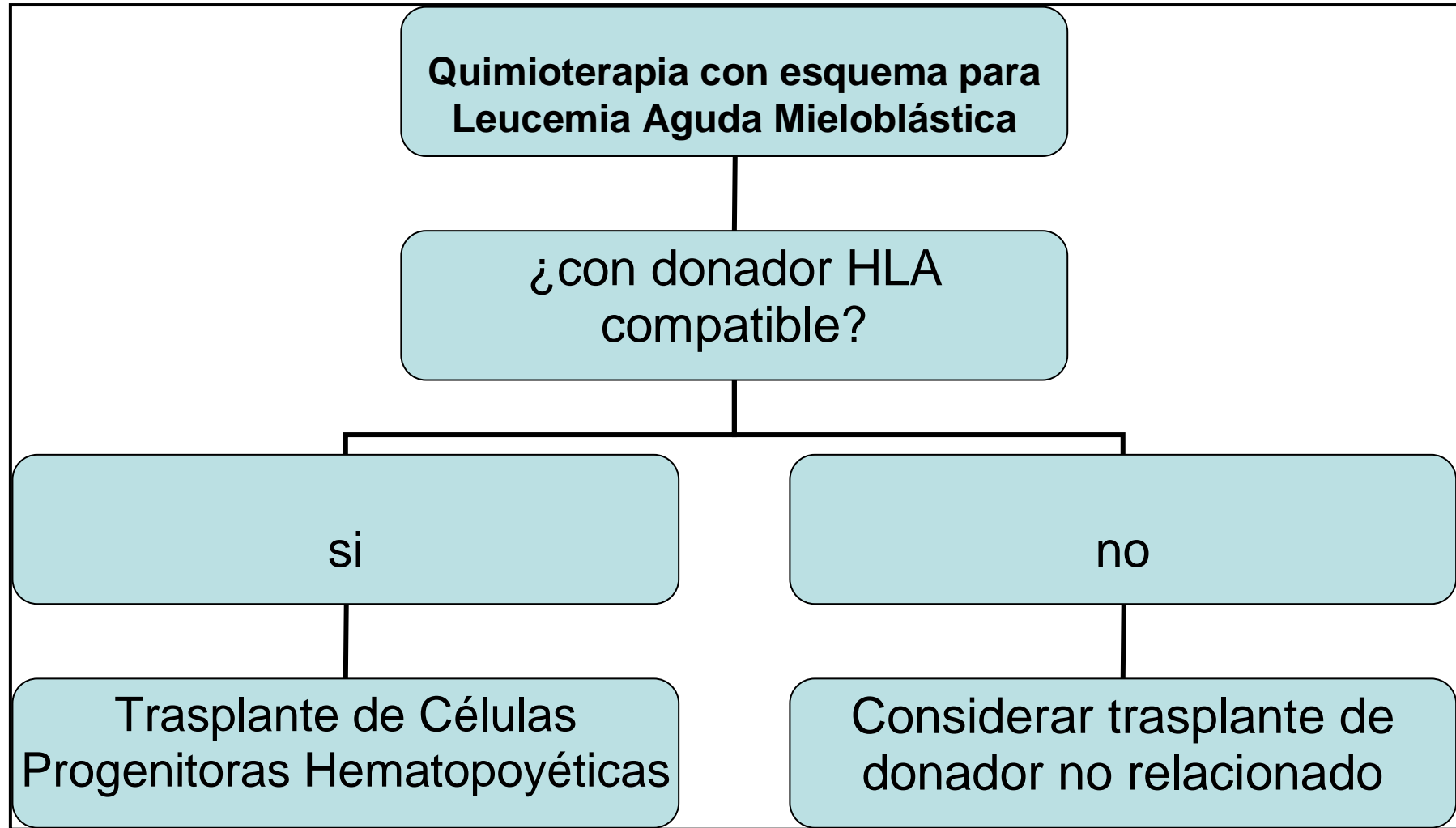
8. Intensive chemotherapy in childhood myelodysplastic syndrome. A comparison with results in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1996, 10: 1269-73
9. Woods WG, Barnard DR, Alonzo TA, et al. Prospective study of 90 children requiring treatment for juvenile myelomonocytic leukemia or myelodysplastic syndrome: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*, 2002; 20: 434-40.
10. Webb DKH, Passmore SJ, Hann IM, et al. Results of treatment of children with refractory anemia with excess blasts (RAEB) and RAEB in transformation (RAEBt) in Great Britain 1990-99. *Br J Haematol*, 2002; 117: 33-9).
11. Emanuel PD. Myelodysplasia and myeloproliferative disorders in childhood: an update. *Br J Haematol*, 1999; 105: 852-63.
12. Creutzig U, Bender-Gotze C, Ritter J, et al. The role of intensive AML-specific therapy in treatment of children with RAEB and RAEB-t. *Leukemia*, 1998; 12: 652-59.
13. Yusuf U, Frangoul HA, Gooley TA, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in children with myelodysplastic syndrome or juvenile myelomonocytic leukemia: the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant*, 2004; 33: 805-14.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS AR/CR



AR: Anemia Refractaria
CRDM: Citopenia Refractaria

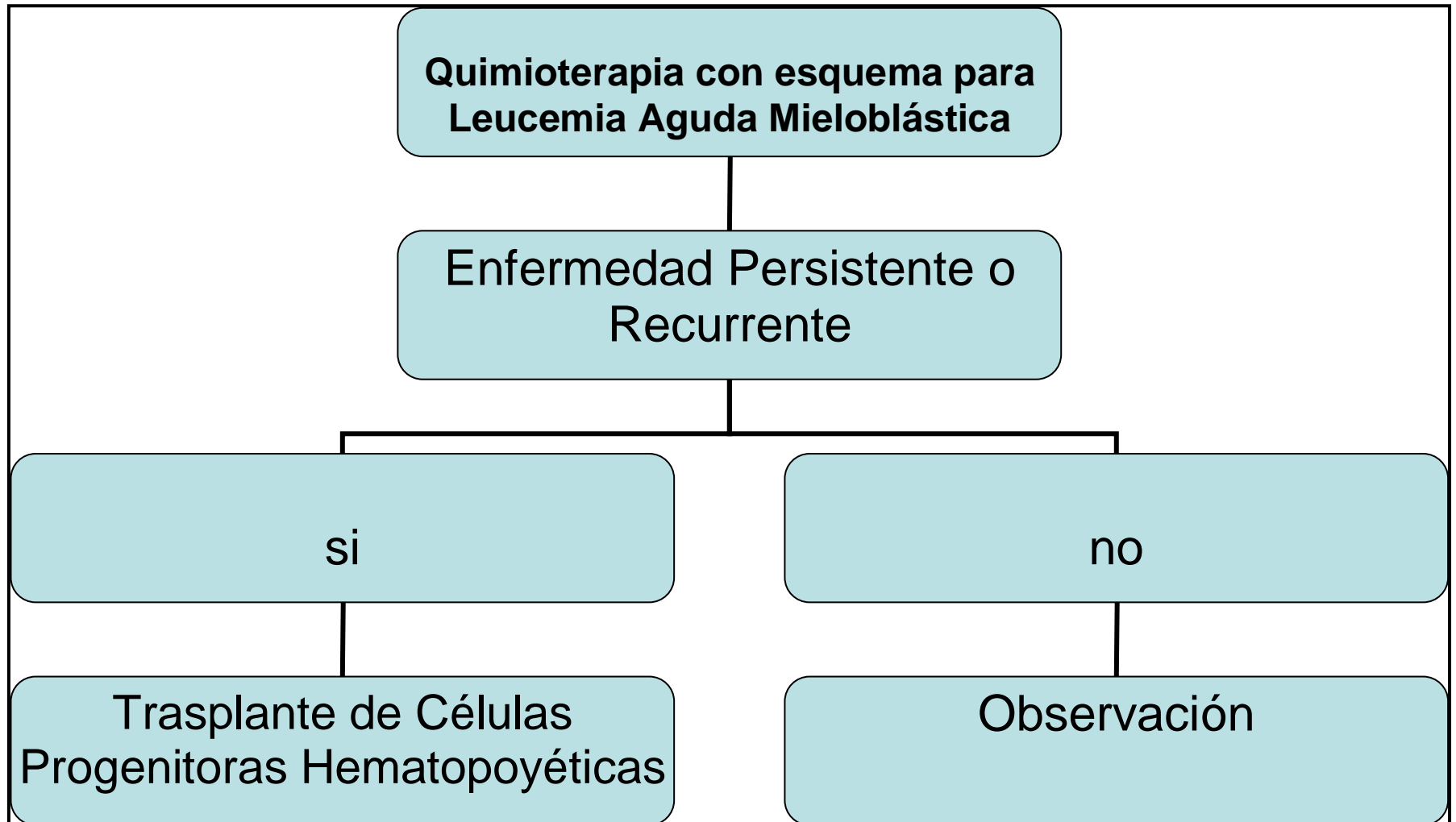
SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS AR/CREB



AR: Anemia Refractaria

CREB: Citopenia Refractaria con exceso de blastos

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS AREB-T



AREB-T: Anemia Refractaria con exceso de blastos en transformación