



SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Síndromes mielodisplásicos

■ COORDINADORA

Dra. Prates, M. Virginia

■ AUTORES

Dra. Basquiera, Ana L.
Dra. Belli, Carolina
Dra. Canónico, Virginia
Dra. Fazio, Patricia
Dra. González, Jacqueline
Dra. Halperin, Nora
Dr. Iastrebner, Marcelo
Dra. Narbaitz, Marina
Dra. Pintos, Noemí
Dra. Rivas, María M.

■ CONFLICTOS DE INTERÉS

Dra. M. Virginia Prates: *Forma parte del Comité Asesor de Laboratorio Varifarma*

Dr. Marcelo Iastrebner: *Subsidio de Investigación, (Laboratorio Janssen), honorarios por conferencias: Laboratorio Janssen, forma parte del grupo de oradores: laboratorio Janssen*

El resto de los autores no manifiestan poseer conflictos de interés.

INTRODUCCIÓN

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clonales (neoplásicas), adquiridas de las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea, que se caracterizan por una hematopoyesis inefectiva con alteraciones funcionales y morfológicas de los progenitores, desarrollo de citopenias periféricas y la posibilidad de evolucionar a leucemia mieloide aguda.

Los SMD pueden clasificarse como primarios o “de novo” (SMDp) cuando aparecen espontáneamente sin una causa que los desencadene; a diferencia de los SMD secundarios (SMDs) provocados por exposición a quimioterapia, agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa, terapia radiante y/o factores ambientales como el benceno y sus derivados.

Su incidencia aumenta con la edad. Con una edad media entre 65-70 años al momento del diagnóstico, la frecuencia es de 3-5 cada 100.000 habitantes; siendo de 20 cada 100.000 en los mayores de 70 años. Menos del 5% de los casos pueden ser diagnosticados en edades pediátricas y presentar características especiales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de mielodisplasia es complejo. El hematólogo deberá evaluar los antecedentes, la clínica del paciente, la sangre periférica y la médula ósea en cuanto a su morfología y a sus valores absolutos y relativos, la bioquímica general, la bacteriología y virología. Figura 1 y las tablas 1, 2 y 3

Algoritmo diagnóstico

Evaluación de los SMD



Citopenia

Descartar causas secundarias de citopenias
Sospecha de SMD



Hemograma con recuento de plaquetas
Recuento de reticulocitos
Medulograma
Hemosiderina / Sideroblastos
Anatomía Patológica de MO
Citogenético/citometría
Dosaje de EPO
Dosaje de Folatos , B12, LDH
Ferremia / Transferrina (% sat. Fe) Ferritina
Serología para HIV



Confirmación diagnóstica
Criterios morfológicos según OMS
Criterios mínimos



Otros estudios útiles
HLA del paciente y hermanos
HLA DR 15



Considerar Scores de pronóstico



Considerar edad + PS + comorbilidades para la toma de decisión terapéutica

Figura 1

TABLA 1. Criterios mínimos de diagnóstico de SMD

A. Prerrequisitos esenciales

1. Citopenia constante en al menos una de las líneas celulares: eritroide (Hb < 11 g/dl), granulocítica (neutrófilos < $1.5 \times 10^9/l$) o megacariocítica (plaquetas < $100 \times 10^9/l$).
2. Exclusión de otras enfermedades, hematológicas o no, como causa primaria de la citopenia/displasia.

B. Criterios decisivos

1. Displasia en al menos 10% de la celularidad medular, en al menos una de las líneas celulares eritroide, granulocítica y/o megacariocítica o >15% de sideroblastos en anillo.
2. Porcentaje de blastos en el aspirado medular entre 5-19%.
3. Anomalías cromosómicas recurrentes características de SMD (por citogenética o por FISH).

C. Co-criterios (para pacientes que cumplen (A) y no (B) pero presentan características clínicas típicas de SMD)

1. Fenotipo aberrante identificado por citometría de flujo en células precursoras eritroides y/o mieloides en médula ósea.
2. Evidencia molecular de monoclonalidad por ensayo HUMARA, técnicas de "microrrays" o análisis de mutaciones puntuales (p. ej.: mutaciones en RAS).
3. Capacidad de formación de colonias por parte de los progenitores de MO y/o SP marcada y persistentemente reducida.

TABLA 2. Diagnóstico morfológico

10% o más de células displásicas en una o más líneas mieloides

- Granulocitos: características altamente sospechosas:
 - Neutrófilos agranulares
 - Pelger-Hüet
- Megacariocitos: características altamente sospechosas
 - Micromegacariocitos
 - Hipolobulados
 - Bi o multinucleados
- Serie eritroide: características altamente sospechosas
 - Núcleo asimétrico o múltiple
 - Puentes internucleares
 - Sideroblastos anillados
- Blastos
 - Agranulares
 - Granulares
- Promielocitos: es importante diferenciar los promielocitos de los blastos granulares.

TABLA 3. Recomendaciones diagnósticas

- Adecuados frotis de SP y MO con tinción de Wright-Giemsa.
- Recuento leucocitario diferencial en SP de 200 células cuando es posible.
- Recuento diferencial de 500 células nucleadas de la MO.
- Evaluación de celularidad, maduración, estroma.
- Confirmar % blastos.
- CD34 por CMF no recomendado como sustituto de la evaluación citomorfológica: NO TODOS LOS BLASTOS SON CD34+ (la muestra puede hemodiluirse).
- CD34 por IHQ (inmunohistoquímica) en BMO puede ser útil cuando el aspirado se hemodiluye o no puede obtenerse.
- Adecuada biopsia 3-5 cm.

Recomendación: El estudio morfológico es el fundamento del diagnóstico de los SMD.

HISTOPATOLOGÍA DE LA MÉDULA ÓSEA

- Celularidad medular, ajustada a la edad (generalmente es hiper celular pero, puede ser normo o hipocelular).
- Disposición arquitectural, conservación o pérdida de la topografía normal de las progenies y cambios estromales.
- Relación cuantitativa entre las progenies medulares.
- Descripción de alteraciones citomorfológicas, especialmente en la serie megacariocítica.
- Presencia de reacciones estromales. Con técnica de reticulina se estudia la trama fibrilar reticular, graduándose de acuerdo al Consenso Europeo 2005 que reconoce los siguientes grados:
 - FM 0: Fibras de reticulina aisladas, lineales, sin intersecciones; trama correspondiente a medula ósea normal.
 - FM 1: Trama laxa de fibras con presencia de intersecciones (entrecruzamientos), particularmente en áreas perivasculares.
 - FM 2: Incremento difuso y denso de fibras de reticulina, con numerosas intersecciones, con ocasional presencia de focos de haces de colágeno y/o osteoesclerosis focal.

- FM 3: Incremento difuso y denso de fibras de reticulina con numerosas fibras cruzadas, haces de colágeno densos y osteoesclerosis asociada.
- Inmunohistoquímica complementaria para detectar acúmulos multifocales de células progenitoras CD34+, (antiguamente denominados: ALIP, por “Localización Anormal de Precursores Inmaduros”). Un panel mínimo recomendable incluye CD34 (células progenitoras), marcadores megacariocíticos (CD31, CD61), Mieloperoxidasa (serie mieloide) y Glicoforina A (serie eritroide). Puede agregarse CD117 en casos seleccionados en los que se observen blastos pero éstos no expresen CD34. Otros marcadores que pueden ser utilizados en el estudio de casos seleccionados son: Triptasa de mastocitos, CD3, CD20 entre otros.
- Aumento de angiogénesis (microvasos con endotelios CD34+).

Nivel de evidencia: 2 A

CITOMETRÍA

Los hallazgos fenotípicos deben ser interpretados teniendo en cuenta el contexto clínico del paciente y restantes estudios hematológicos. Tablas 4 y 5.

La muestra indicada para el estudio es la médula ósea ya que permite evaluar los distintos estadios madurativos de las poblaciones hematopoyéticas. Se sugiere muestra para procesar en el día en EDTA o heparina y sólo en heparina si la muestra se procesa luego de las 24 hs.

El GRCF (Grupo Rioplatense de Citometría de Flujo) ha elaborado y difundido recientemente el primer Consenso para el estudio de los SMD por citometría de flujo (CMF) como primer paso en pos de un mayor acuerdo intra e inter laboratorios en los estudios de esta patología.

Es necesaria la combinación de tres fluorescencias como requisito mínimo siendo las combinaciones de cuatro colores o más lo recomendado internacionalmente.

TABLA 4. Alteraciones fenotípicas más frecuentes en células precursoras de la MO con SMD.

Progenitores CD34+ mieloides

- aumento relativo y absoluto de células CD34+
- aumento relativo y absoluto de células CD34- CD117+
- SSC (side light scatter) anormal (granularidad)
- expresión de CD11b y/o CD15
- ausencia/disminución CD13,CD33,CD34,CD38,CD45,CD117 o HLA-DR
- sobreexpresión de CD13,CD33,CD34,CD117
- expresión de antígenos "linfoides" TdT, CD5, CD7, CD19 o CD56

Progenitores CD34+ linfoides

- disminución absoluta y relativa, en CD34+ totales de las CD19+ CD10+
 - ausencia de expresión de CD79a
-

TABLA 5. Alteraciones fenotípicas en células maduras de la MO con SMD

Serie granulocítica neutrófila

- SSC disminuido (hipogranularidad)
- anormalidad en los patrones de maduración (CD16/CD13, CD13/CD11b)
- ausencia/disminución CD13 y CD33
- expresión de CD34, CD117, HLA-DR
- expresión de antígenos linfoides
- disminución en la expresión de CD45
- expresión anormal de CD15, CD36, CD64
- asincronismo CD10/CD16
- desvío asincrónico hacia la izquierda

Serie monocítica

- SSC anormal (granularidad)
- anormalidad en los patrones de maduración en HLADR/CD11b, CD13, CD33, CD64/CD36/CD14
- ausencia de expresión de CD13, CD14 y CD33
- expresión de CD34
- expresión de antígenos linfoides (con excepción de CD4)
- disminución en la expresión de CD45

Serie eritroide

- expresión anormal de CD45
 - expresión de CD34
 - expresión anormal de CD71, CD117, CD36
 - aumento cuantitativo post lisis
-

Si bien la presencia de una sola alteración fenotípica no debe ser vista como indicadora de enfermedad clonal, la posibilidad aumenta a medida que aparecen más aberraciones.

Nivel de evidencia: 2A

RECOMENDACIONES

1. Incluir en los paneles combinaciones de anticuerpos (no menos de tres), que permitan evaluar las diferentes anormalidades, tanto en las poblaciones de precursores como en el linaje eritroide y en los linajes maduros mielomonocíticos.
2. Los paneles deberán ser lo suficientemente amplios como para reconocer en la población blástica el linaje, estadio madurativo, asincronismos madurativos e infidelidad de linajes.
3. Pocas aplicaciones han sido descriptas para el estudio por CMF del linaje megacariocítico. Se recomienda evaluar por morfología.

ALTERACIONES CITOGENÉTICAS

La frecuencia de alteraciones cromosómicas clonales en los SMD de novo, varía entre 30-59% y en los SMDs del 60 al 90%, en los cariotipos anormales se incrementa a medida que aumenta el riesgo según FAB u OMS, de un 30-50% en los subtipos AR y ARSA a un 60-70% en la AREBt.

Existe una alta frecuencia de pérdidas cromosómicas totales o parciales, una menor de ganancias y una muy baja de translocaciones. Tabla 6.

El estudio de FISH es complementario al estudio citogenético: debido a que los SMD no se encuentran asociados a ninguna alteración cromosómica en particular y a la posibilidad de que los pacientes presenten más de una alteración citogenética.

RECOMENDACIONES

- El estudio citogenético es una metodología que posee alta especificidad y baja sensibilidad. Se recomienda analizar un mínimo de 10(20) metafases en el caso de un cariotipo alterado y 20 (25) metafases cuando el resultado es normal. Se debe hacer en médula ósea (1-2 ml del primer aspirado) extraída con heparina, deben ser procesadas dentro de las 24 hs de la extracción. No deben ser congeladas ni freezadas, si refrigeradas.

TABLA 6. Alteraciones Citogenéticas*

Alta Frecuencia	Baja Frecuencia (<1%)
del(5q) [6%]	re arreglos (3q)
-7/del(7q) [3%]	+9/del(9q)
+8 [5%]	+11/del(11q)
del(20q) [2%]	t(12p)/del(12p)
-Y [2%]	-13/del(13q)
Cariotipos Complejos [13%]	i(17q)/t(17p)/del(17p)
	+19
	+21
	idic(Xq)
	t(11;16) (q23;p13.3) [SMDs]
	t(3;21)(q26.2;q22.1) [SMDs]
	t(1;3)(p36.3;q21.1)
	t(2;11)(p21;q23)
	t(6;9)(p23;q34)

* Frecuencias de los hallazgos encontrados como única alteración respecto del total de los pacientes

Nivel de evidencia: 2A

CLASIFICACIONES

El grupo FAB en 1982 realizó el primer intento de clasificación sistemática, definiéndola en base a un criterio morfológico, en 5 subtipos que tenían en cuenta el porcentaje de blastos, la presencia de monocitosis y el porcentaje de sideroblastos en corona: AR, ARSA, AREB, AREB-T, LMMC.

En el año 2008 la OMS en su 4° Edición propone nuevos cambios, agrega nuevas entidades y clasifica los SMD y SMP. Tabla 7.

TABLA 7. Clasificación OMS (2008)

Subclase de SMD	Sangre periférica	Médula ósea
Citopenia refractaria con displasia unilínea (CRDU)		
Anemia refractaria (AR)	Uni o bicitopenia	Displasia uni-lineal
Neutropenia refractaria (NT)	< 1% de blastos	(en $\geq 10\%$ de las células)
Trombocitopenia refractaria (TR)		< 5% de blastos.
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA)	Anemia; < 1% de blastos	Displasia eritroide, < 5% de blastos; $\geq 15\%$ de sideroblastos en anillo.
Citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM)	Citopenia(s); < 1% de blastos; sin bastones de Aüer < 1×10^9 /Monocitos	Displasia multilineal > 10% de las células sideroblastos en anillo < 5% de blastos sin bastones de Aüer.
Anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1 AREB-1	Citopenia(s); < 5% de blastos; sin bastones de Aüer < 1×10^9 /Monocitos	Displasia mono o multilineal 5-9% de blastos; sin bastones de Aüer.
Anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2 AREB-2	Citopenia(s); 5-19% de blastos \pm bastones de Aüer < 1×10^9 /Monocitos	Displasia uni o multilineal 10-19% blastos \pm bastones de Aüer.
SMD asociada con delección aislada 5q Del (5q)	Anemia; < 1% de blastos; Plaquetas normales o aumentadas	Delección aislada 5q, megacariocitos hipolobulados < 5% de blastos.
SMD no clasificable MDS-U	Citopenia(s); $\leq 1\%$ de blastos	No se ajusta claramente a otra categoría de displasia < 5% de blastos; < 10% displasia en + de una línea mielóide + alteraciones citogenéticas

Nivel de evidencia para ambas clasificaciones: 2A

SCORES PRONÓSTICOS

El Índice Pronóstico Internacional (IPSS) publicado en 1997 por P Greenberg y colaboradores es uno de los scores más ampliamente utilizados. Tablas 8 y 9.

TABLA 8. IPSS. Puntaje de las variables pronósticas incluidas

Variable	0	0,5	1	1,5	2
% de blastos medulares	<5	5-10		11-20	21-30
Cariotipos*	bueno	intermedio	pobre		
Citopenias**	0-1	2-3			

Riesgo bajo: 0, Riesgo Intermedio I: 0.5-1, Riesgo Intermedio II: 1.5-2, Riesgo alto: >2.

Cariotipo*: Bueno: Normal, -Y, del (20q), del (5q).

Pobre: Alteraciones del cromosoma 7, alteraciones complejas (3 o más).

Intermedio: Otras anormalidades.

Citopenias** definida por Hb <10g/dl, Neutrófilos < 1800mm³, plaquetas <100000/mm³

TABLA 9. Sobrevida y probabilidad de transformación leucémica según IPSS

Variable	Score	Mediana de sobrevida (años)	Tiempo a la progresión a LMA del 25% (años)
Bajo	0	5,7	9,4
Intermedio I	0.5 - 1.0	3,5	3,3
Intermedio II	1.5 - 2,0	1,2	1,1
Alto	≥ 2,5	0,4	0,2

Nivel de evidencia: 1

WPSS (WHO PROGNOSTIC SCORE SYSTEM)

Malcovati, L. *J Clin Oncol*, 2007, 25:3503-10.

Se caracteriza por ser un score dinámico (realizable en cualquier etapa evolutiva), jerarquizar citopenias, transfusiones y lograr mejor estratificación de los SMD. Excluye LMMC, SMD-t (secundarios o relacionados a terapéutica) y los SMDi (indeterminados).

Nivel de evidencia: 2A

SCORE PRONÓSTICO MDACC (M. D. ANDERSON CANCER CENTER)

Kartarjian, H. *Cancer*, 2008, 113:1351-1361.

Las variables incluidas en este sistema son: estudio citogenético, recuento plaquetario, nivel de hemoglobina, performance status, recuento de leucocitos, porcentaje de blastos en MO, edad y requerimiento transfusional.

Nivel de evidencia: 2A

NUEVO SCORE PRONÓSTICO IPSS-R

Greenberg, P. *Blood*, 2012, 120: 2454-2465.

Recientemente, luego de la evaluación de 7012 pacientes, fue publicado el nuevo sistema IPSS revisado (IPSS-R). por Greenberg y col., 2012.

Este sistema se basa en las mismas variables analizadas en el IPSS subdivididas en más categorías de acuerdo a la profundidad de las citopenias, porcentaje de blastos y nuevo score citogenético y estratificándolas en 5 grupos de riesgo.

Tablas 10, 11 y 12. La tabla 13 muestra una comparación entre los diferentes scores de pronóstico publicados.

TABLA 10. IPSS R-. Puntaje de las variables pronosticas incluidas

Características	0	0,5	1	1,5	2	3,0	4,0
Riesgo citogenético	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Pobre	Muy pobre
% Blastos en MO	0-2		3 - 4,9		5-10	>10	
Hemoglobina (g/dL)	≥10		8 - 9,9	<8			
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	≥100	50 - 99	<50				
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	≥0.8	<0.8					

TABLA 11. Sobrevida y probabilidad de transformación leucémica según IPSS-R

Grupo de riesgo	Score	Mediana de sobrevida (años)	Tiempo a la progresión a LMA del 25% (años)
Muy Bajo	0- 1,5	8,8	NA
Bajo	>1,5- 3,0	5,3	10,8
Intermedio	>3,0- 4,5	3,0	3,2
Alto	>4,5- 6,0	1,6	1,4
Muy Alto	>6,0	0,8	0,73

LMA: Leucemia Mieloide Aguda; NA: No alcanzada

TABLA 12. IPSS-R. Score de riesgo citogenético

Riesgo	Hallazgos	Mediana de SV (años)	25% Evol LMA (años)
Muy bueno	del(11q), -Y	5,4	NA
Bueno	Normal, del(5q), del(12p), del (20q), 2 alteraciones incl. del (5q)	4,8	9,4
Intermedio	del(7q), +8, i(17q), +19, cualquier otro hallazgo clonal	2,7	2,5
Alto	-7, rearrreglos (3q) aislados, 2 alteraciones que incluyan -7/del(7q)	1,5	1,7
Muy alto	Cariotipos complejos (=3 alteracionescitogenéticas)	0,7	0,7
	Cariotipos complejos (>3 alteracionescitogenéticas)		

SV: sobrevida; LMA: Leucemia Mielode Aguda; NA: No alcanzó

Nivel de evidencia: 2A

TABLA 13. Comparación entre scores pronóstico

Variables	IPSS Greemberg '97	WPSS Malcovati '07	MDARSS Kantarjian '08	IPSS R Greemberg '12
LMMC	con GB < 12x10 ⁹ /L	No	Si	con GB: < 12x10 ⁹ /L PMN: < 8x10 ⁹ /L
SMD 2°	No	No	Si	No
Trat. Previos	No	Si	Si	No
Grado de Citopenia	Limitado	Dependencia transfusional	Trombocitopenia y dep. transfusional.	Más categorías
Grupos por Cariotipo	3 (Bajo, INT, Alto)	= IPSS	2 (Bajo+INT vs. Alto)	5 grupos (Muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto)
Casos Pediátricos	No	Desconocido	Desconocido	No

Otros Factores con Valor Pronóstico

La fibrosis medular (FM) ha demostrado ser un factor pronóstico adverso en los SMD. La sobrevida en los pacientes que presentan FM 2 o 3 es más corta y presentan riesgo de evolución a leucemia aguda.

Nivel de evidencia: 2A

Otros factores como: la edad, beta 2 microglobulina, LDH, presencia de mutaciones en genes específicos y comorbilidades han sido útiles para predecir pronóstico, sin embargo, su valor debe ser confirmado.

TRATAMIENTO

La terapéutica debe ser individualizada para cada paciente, se recomienda considerar edad, performance status, grupos de riesgo y comorbilidades.

TRATAMIENTO DE SMD BAJO RIESGO

Este grupo tiene una sobrevida 3 a 5 años con baja probabilidad de transformación a LMA, se incluyen las categorías OMS AR-ARSA-CRDU-CRDM-AREB I- SMD del (5q) pertenecen a grupos pronósticos de riesgo bajo o intermedio.

Objetivos del tratamiento: mejorar los recuentos sanguíneos, la calidad de vida, minimizar las complicaciones infecciosas, disminuir el requerimiento transfusional y prolongar la sobrevida.

Tratamiento de soporte

Mientras el paciente con SMD presente citopenias leves sin progresión y asintomático sólo observación. El tratamiento de soporte incluye:

- Transfusión de hemocomponentes: sedimento globular, plaquetas.
- Eritropoyetina.
- Eritropoyetina + G-CSF.
- Quelantes de hierro.

Transfusión de hemocomponentes

Los pacientes con signos y síntomas de anemia deben ser transfundidos, independientemente del valor de Hb, no pudiendo estipularse un valor de corte. Se recomiendan productos leucodeplecionados. Las transfusiones deben continuar hasta mantener un nivel de Hb por encima de la concentración mínima requerida para que el paciente se encuentre asintomático.

Las transfusiones plaquetarias se asocian con reacciones alérgicas, riesgo de aloinmunización e infecciones. Deberían reservarse para el tratamiento de la hemorragia significativa, y no administrarse en forma profiláctica, aún con valores $\leq 10.000/\mu\text{l}$.

Nivel de evidencia: 2A

Eritropoyetina – Factores estimulantes

La EPO debería indicarse en pacientes con SMD de bajo riesgo con anemia sintomática, con un nivel de EPO endógena < 200 ó 500 mU/mL. La dosis inicial debería ser 30000 UI por semana SC, si no hay repuesta a las 8 semanas aumentarla hasta un máximo de 80000 UI o combinar con G-CSF 150 ug una a tres veces por semana por 6 semanas más. De no lograr respuesta con la combinación de las 2 drogas, el tratamiento se debería discontinuar. El filgrastim solo, estaría indicado en pacientes con neutropenia febril o con neutropenia e infecciones severas recurrentes. Con respecto al manejo de la plaquetopenia, nuevos agentes agonistas de la trombo-poyetina (romiplostim y eltrombopag) aún se encuentran en fases experimentales.

Nivel de evidencia: 2A

Tratamiento quelante

Actualmente, se dispone de quelantes orales como el Deferasirox cuya dosis es 20 a 40 mg/kg una vez por día.

Teniendo en cuenta que no existen trabajos randomizados y prospectivos publicados que evalúen el tratamiento quelante en pacientes con SMD, se sugiere el empleo de agentes quelantes de hierro en pacientes que recibieron más de 20 a 30 unidades de sedimento globular (USG), presenten un ritmo transfusional >2 USG/mes, ferritina >1000 $\mu\text{g}/\text{L}$ y tengan una expectativa de vida mayor a 3 años (Consenso de Mielodisplasia, Nagasaki, 2005) con bajo índice de comorbilidades. También se recomienda la quelación para aquellos pacientes que sean sometidos a trasplante alogénico de médula ósea.

Nivel de evidencia: 2A

Tratamiento inmunosupresor (TIS)

El uso de ATG con o sin CSA, estaría indicado en pacientes con SMD de bajo riesgo con citopenia sintomática.

Aunque controvertidos, los factores descriptos asociados a una mejor probabilidad de respuesta al TIS son la edad inferior a 60 años, HLA-DR15, IPSS intermedio-1, menor duración del requerimiento transfusional, sin blastos en MO, MO hipoplásica y cariotipo sin alteraciones o presencia de trisomía 8. La administración de ATG es un tratamiento de alta complejidad y toxicidad.

Nivel de evidencia: 2B

Tratamiento hipometilante

Podría considerarse Azacitidine (AZA) en el tratamiento de los pacientes con SMD de bajo riesgo sin respuesta o tras fracaso a EPO, y en aquellos con presencia de deleción 5q no respondedores a Lenalidomida, plaquetopenia o neutropenia aislada. La dosis de AZA en SMD de bajo riesgo no está definida. Además de la dosis recomendada en SMD de alto riesgo de $75 \text{ mg/m}^2 \times 7$ días, el esquema de 5 días parece una opción razonable. El manejo global de la AZA es el mismo que en los pacientes de alto riesgo.

Nivel de evidencia: 2A

Tratamiento Inmunomodulador

La Talidomida en dosis de 50-400 mg/ día es una opción aceptable para pacientes mayores. La Lenalidomida debería considerarse de elección en pacientes con SMD con deleción 5q y dependencia transfusional con baja probabilidad de respuesta a estimulantes de eritropoyesis o en los que haya fracasado este tratamiento. La dosis recomendada es de 10 mg/día durante 21 días cada 28. El tratamiento debe mantenerse un mínimo de 3 ciclos antes de considerar su suspensión, y en ausencia de respuesta, no debe prolongarse más allá de 4 ciclos. La duración del tratamiento en los pacientes respondedores es indefinida, hasta fallo de respuesta o progresión.

Debe prestarse atención a las toxicidades, fundamentalmente las hematológicas, y realizar ajuste de dosis en función de las mismas. En caso de pérdida de respuesta, se debe reevaluar al paciente para descartar progresión de la enfermedad.

Nivel de evidencia: 2A

Trasplante Alogeneico

Esta modalidad terapéutica no está recomendada en pacientes de bajo riesgo aún siendo jóvenes. Las excepciones serían aquellos con alto requerimiento transfusional, citopenias severas, monosomía 7, citogenético complejo o progresión de enfermedad.

Nivel de evidencia: 2A

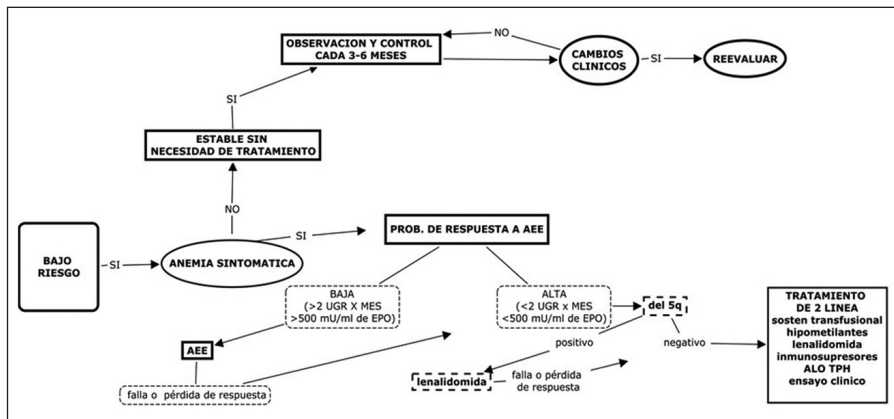


Figura 2: Algoritmo de tratamiento para SMD de BAJO RIESGO. AAE: agentes estimulantes de eritropoyesis. ALO-TPH: Trasplante alogenito de progenitores hematopoyéticos - PROB: probabilidad. Modificado de Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. Vol 97, suplemento 5. Abril 2005.

TRATAMIENTO DE ALTO RIESGO

Este grupo de pacientes tiene una supervivencia < 1.5 años con alta probabilidad de transformación a LMA, se incluyen dentro de este grupo las categorías OMS: AREB 1 y AREB 2 y los grupos de riesgo pronóstico según IPSS Intermedio 2 o alto (score ≥ 1.5)

Objetivos del tratamiento: Prolongar la supervivencia, retrasar la progresión a LMA
Las opciones de tratamiento son:

1. Quimioterapia intensiva.
2. Tratamiento hipometilante.
3. Trasplante alogeneico de MO.

Quimioterapia Intensiva

El tratamiento de inducción estándar para LMA combinando citarabina y antraciclina es una opción, logrando un porcentaje de RC de 30-50%, de corta duración, con una mortalidad en inducción (MI) de 20-40%. Los pacientes con cariotipo normal y jóvenes tienen mayor posibilidad de obtener RC y mayor sobrevida. Sería una estrategia para disminuir la masa tumoral previa al trasplante.

Nivel de evidencia 2B

Tratamiento hipometilante

Indicado en pacientes con SMD de riesgo Intermedio 2 y alto. Existen 2 drogas hipometilantes aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration) y por ANMAT: Azacitidina (AZA) y Decitabina (DAC). A pesar de que ambas drogas logran similares tasas de respuesta, sólo Azacitidina ha demostrado mejoría en la sobrevida en estudios randomizados.

Azacitidina (AZA)

La dosis recomendada de AZA es de 75 mg /m² día por 7 días consecutivos cada 4 semanas. Subcutánea o EV (cuando no se tolera la primera). Mínimo 6 ciclos antes de considerarse otra terapéutica. El beneficio en la sobrevida se observa, no sólo en pacientes que logran RC, sino también en aquellos con RP o mejoría hematológica (MH). Se recomienda mantener el tratamiento con AZA hasta la progresión en pacientes que hayan logrado RC, RP o MH, en especial en pacientes con factores de mal pronóstico como -7, cariotipo complejo, exceso de blastos o marcada citopenia.

Deben realizarse recuentos hematológicos semanales al principio y luego cada 15 días. La MO será evaluada por punción después del cuarto o sexto ciclo, o antes si hubiera sospecha de progresión de enfermedad.

Manejo de efectos adversos hematológicos

Las citopenias son frecuentes y pueden exacerbarse en los primeros 2 o 3 ciclos. La disminución de la dosis o el retraso en los ciclos podrían asociarse a menor efectividad. En caso de pancitopenia severa, blastos > a 20% o cariotipo complejo, las modificaciones en las dosis no son recomendadas en los tres primeros ciclos, aún con citopenias profundas salvo complicaciones que hagan peligrar la vida del paciente (por ej. sepsis). La profilaxis ATB, antimicótica y G CSF queda a criterio del médico tratante.

Manejo de efectos adversos no hematológicos

Reacciones en el sitio de inyección: se recomienda no purgar el aire de la jeringa previa a la inyección, realizar un masaje suave, alejar cada inyección más de 2 cm, no superar los 4cc por administración y no aplicar en zonas previamente irritadas. En caso de reacción persistente se sugiere cremas locales con antiinflamatorios no esteroideos o aceite de prímula.

Nivel de evidencia 1A

Decitabina

La decitabina es un agente hipometilante que se administra por vía endovenosa a una dosis de 20 mg/m² /día x 5 días cada 4 semanas.

Nivel de evidencia 2A

Los mecanismos de resistencia a hipometilantes son diferentes en los 2 agentes (AZA y DAC). No hay recomendación con evidencia suficiente para cruzar los hipometilantes pero reportes aislados han demostrado efectividad.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

En pacientes con riesgo alto el trasplante debe indicarse en forma precoz. El desarrollo de esquemas de intensidad reducida permite utilizar este procedimiento en pacientes mayores o con comorbilidades. Existen reportes donde se evidencia que el tratamiento quimioterápico previo no modifica la sobrevida libre de recaída en el trasplante mieloablativo. No jugaría el mismo rol en los trasplantes con regímenes no mieloablativos. Los hipometilantes: AZA o DAC como terapia puente tienen como finalidad alcanzar al trasplante en mejores condiciones clínicas reduciendo la carga tumoral y estabilizando la enfermedad.

Nivel de evidencia: 2A

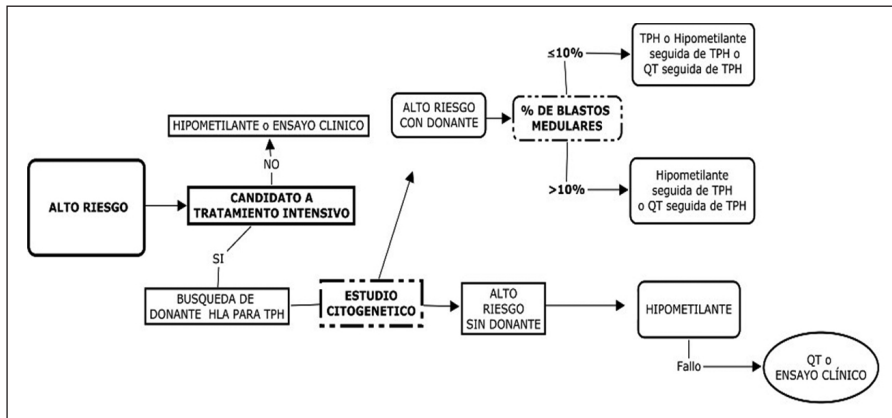


Figura 3: Algoritmo de tratamiento para SMD de ALTO RIESGO. TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos- HLA: antígeno leucocitario humano. QT: quimioterapia. Modificado de Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. Vol. 97, suplemento 5. Abril 2012.

BIBLIOGRAFÍA

- Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W. (Eds.), Myelodysplastic syndromes, WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, Lyon: IARC, 2008, pp. 87-107.
- Westers TM, Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group, *Leukemia*. 2012 Jul;26(7):1730-41. doi: 10.1038/leu.2012.30. Epub 2012 Feb 6
- Greenberg P.L., Tuechler H., Schanz J., Sanz G., García Manero G., Solé F., Bennett J., et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes, *Blood* 2012 prepublished online June 27
- Santini V. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. *Leukemia Research* 34 (2010) 1576–1588
- Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia .Nordic MDS Group .Issue 6 ,5th update, 1st of December 2011
- Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. GESMD.SEHH. Hematológica abril 2012. Vol. 97, suplemento 5.
- Garcia-Manero G. Annual Clinical Updates in hematological malignancies : Myelodysplastic syndromes: 2012.Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.*87:693–701, 2012.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. Versión 1.2013
- Th de Witte et al, Value of allogeneic stem cell transplantation (SCT) versus autologous SCT and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. *Haematologica*. 2010 Oct;95(10):1754-61

- Para ampliar los temas de la presente guía o consultar el resto de la bibliografía le sugerimos la lectura de la revista Hematología Argentina. Vol 14-Nº3. Septiembre-diciembre de 2010 y la edición previa de la presente Guía.

SITIOS DE INTERÉS

- MDS Foundation: www.mds-foundation.org
- Comisión de SMD de la SAH.