

**GUÍA DIAGNÓSTICA TERAPÉUTICA
2010**

**Sociedad Argentina
de
Hematología**



Datos referenciales**Patología hematológica****Síndromes mielodisplásicos****Integrantes del equipo**

Dra. M. Virginia Prates.
Dra. Elsa Nucifora.
Dra. Graciela Alfonso.
Dra. Marina Narbaitz.
Dra. Mercedes Gómez.
Dra. Ileana López.
Dr. Pablo Raña.
Dra. Nora Halperin.
Dra. M. Gabriela Flores.

Un especial agradecimiento al Grupo de Estudio de Síndromes Mielodisplásicos de la SAH por la contribución realizada para la confección de la presente guía.

Introducción

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clonales (neoplásicas)⁽¹⁾ 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.

En general, el hallazgo más común en esta enfermedad es encontrar una médula ósea celular con un amplio espectro de cambios displásicos en sus progenitores y en las células circulantes.

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 la previa exposición a quimioterapia (especialmente 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 1000.00 habitantes⁽²⁾; siendo de 20 cada 100.000 en los mayores de 70 años⁽¹⁾. Menos del 5% de los casos, pueden ser diagnosticados en edades pediátricas y presentar características especiales⁽¹⁾.

Objetivos de esta guía

Objetivo N°	
1	Establecer pautas diagnósticas.
2	Clasificar y establecer pronósticos
3	Unificar recomendaciones terapéuticas.
4	Contribuir a la toma de decisiones.
5	Definir criterios de respuesta.
6	Orientar el monitoreo.
7	Promover el trabajo interdisciplinario.
8	Fomentar la incorporación al registro nacional de la SAH

Definiciones Generales

Criterios mínimos de diagnóstico

El diagnóstico de mielodisplasia es sumamente difícil y depende de una construcción que ha de realizar el hematólogo luego de evaluar los antecedentes, la clínica del paciente, la sangre periférica en cuanto a su morfología y a sus valores absolutos y relativos, la bioquímica general, referida a la función renal, hepática, la bacteriología y virología.

En lo que hace a su actividad específica, deberá evaluar la sangre periférica y los extendidos de médula ósea, los informes de la inmunofenotipificación de los elementos medulares, la descripción del patólogo, los datos provenientes del estudio genético y de otros estudios auxiliares derivados de los anteriores.

Tabla I- Criterios mínimos de diagnóstico de SMD⁽³⁾

(A) Prerrequisitos esenciales
1. Citopenia constante en al menos una de las líneas celulares: eritroide (Hb < de 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.

Hallazgos en Médula Ósea

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

- Granulocitos: características altamente sospechosas:
 - Neutrófilos agranulares.
 - Pelger-Huet.
- 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.

Los promielocitos: incluyen un núcleo central o excéntrico con cromatina fina o intermedia. El nucléolo es fácilmente visible y prominente. La característica distintiva es la presencia del área del Golgi como una zona clara en el citoplasma; el cual es, en general, basófilo. Otros hallazgos citoplasmáticos incluyen gránulos azurófilos uniformemente dispersos.

Las características anormales que permiten reconocer a los promielocitos como displásicos incluyen basofilia citoplasmática menor o irregular, una zona del Golgi pobremente desarrollada, hipergranularidad o hipogranularidad y distribución irregular de los gránulos (en acúmulos)⁽⁴⁾.

Histopatología de médula ósea:

Permite excluir otras patologías y aporta la siguiente información:

- 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, CD42 o CD61), Mieloperoxidasa (serie mieloide) y Glicoforina A (serie eritroide). Puede agregarse CD117 en casos seleccionados en los que se observen blastos pero estos 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+).

Referencias: (1), (3), (5), (6), (7), (8), (9).

Definiciones Específicas de la patología

Citometria

La citometría de flujo(CMF) como co-criterio

El análisis de médula ósea por citometría es introducido como co-criterio en aquellos casos que cumplen ambos criterios esenciales y ninguno de los criterios decisivos de diagnóstico, pero con signos altamente vinculados a un SMD⁽³⁾.

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^(10,11 y 12).

El GRCF (Grupo Rioplatense de Citometría de Flujo) ha elaborado y difundido recientemente el primer Consenso para el estudio de los SMD por CMF como primer paso en pos de un mayor acuerdo intra e inter laboratorios en los estudios de esta patología (Anexo 3).

Es necesaria la combinación de tres fluorescencias como requisito mínimo siendo las combinaciones de cuatro colores o más lo recomendado internacionalmente⁽³⁾.

Alteraciones fenotípicas más frecuentes en células precursoras de la MO con SMD. Tabla 1.⁽¹³⁾

Tabla 1

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 HLADR
- sobreexpresión de CD13, CD33, CD34, CD117
- expresión de antígenos "linfoides" TdT, CD5, CD7, CD19 o CD56

Progenitores CD34+ linfoides

- disminución absoluta y relativa (a CD34+ totales) de CD34+ CD19+ CD10+
- ausencia de expresión de CD79a

Alteraciones fenotípicas en células maduras de la MO con MDS. Tabla 2

Tabla 2

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, HLADR
- 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

Las alteraciones fenotípicas observadas incluyen sobreexpresión o disminución en la expresión antigénica, expresión aberrante de antígenos linfoides en células mieloides, asincronismo madurativo en donde se observa expresión de marcadores de inmadurez en células maduras y ausencia total de expresión antigénica, alteraciones que solamente pueden ser identificadas por esta metodología.

Otra alteración muy común es el cambio en el tamaño celular (detectado en el FSC-forward light scatter) y en la granularidad (identificado en el SSC-side light scatter), también evidenciables morfológicamente.

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.

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

Alteraciones Citogenéticas

La frecuencia de alteraciones cromosómicas clonales en los SMD de novo , varía entre 30-59%⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

La frecuencia de 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 o AREB-II⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

Los SMD no se encuentran asociados a ninguna alteración cromosómica en particular.

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

Las aberraciones citogenéticas más frecuentes son:

- 5/del(5q) [2%-11%] como única alteración respecto al total de pacientes analizados en las series publicadas,
- 7/del(7q) [2%-5%], +8 [3%-12%], del(20q) [2%-4%] y -Y.

Las alteraciones de menor frecuencia [$<2\%$] incluyen :

- re arreglos (3q), +9/del(9q), +11/del(11q), t(12p)/del(12p), -13/del(13q),
- i(17q)/t(17p)/del(17p), +21, idic(Xq) y
- diversas translocaciones balanceadas, de muy baja frecuencia, incluyendo 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) [SMDs] y la t(6;9)(p23;q34)⁽¹⁴⁻¹⁷⁻¹⁸⁾ .

Según la nueva clasificación de la OMS, las mayoría de las alteraciones antes mencionadas con excepción de: +8, -y ,del(20q) pueden ser consideradas como evidencia presuntiva de SMD en el contexto de una citopenia persistente de origen indeterminado con ausencia de hallazgos morfológicos definidos⁽¹⁸⁾.

Los cariotipos complejos, los cuales involucran, al menos, 3 alteraciones citogenéticas, se presentan con una frecuencia de alrededor del 15% en los SMD de novo y con una frecuencia del 50% en los SMDs. Estos cariotipos involucran mayoritariamente a los cromosomas 5, 7 y 8⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

Un 60-90% de los pacientes con SMDs presentan cariotipos alterados, con aumento en la frecuencia de translocaciones y cariotipos complejos. Alrededor del 80% de los pacientes presentan alteraciones que involucran los cromosomas 5 y/o 7, hallazgo asociado con exposición a agentes alquilantes⁽¹⁹⁻²⁰⁾.

Los re arreglos que involucran las regiones 11q23 (MLL) y 21q22 (RUNX1/AML1) se asocian con exposición a inhibidores de topoisomerasa II, como las antraciclinas y el etopósido.

Clasificaciones

El grupo FAB ⁽²¹⁾ en 1982 realizó el primer intento de clasificación sistemática, definiéndolas en base a un criterio morfológico que tenía en cuenta el porcentaje de blastos, la presencia de monocitosis y el porcentaje de sideroblastos en corona. **Tabla 3**

Tabla 3. Clasificación FAB. Correlación con supervivencia y evolución a leucemia aguda

Grupo FAB	Características que definen al grupo		Riesgo de evolución a LA y sobrevida	
	Blastos sp	Blastos MO	Evolución del 25% a LA (y)	Mediana de sobrevida (y)
AR	≤ 1%	< 5%	4.7	4.2
ARSA*	≤ 1%	< 5%	10.1	6.9
AREB	< 5%	5-20%	1.4	1.5
AREB-T**	≥ 5%	21-30%	0.2	0.6
LMMC***	< 5%	<20%	2.9	2.4

AR: Anemia 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. **LMMC:** Leucemia Mielomonocítica crónica. *Sideroblastos en anillo > de 15%. ** La presencia de bastones de Auer también define a la entidad como AREB-T. ***Monocitosis en sangre periférica > 1000/mm³.

La primera clasificación de la OMS⁽²²⁾ aunque basada en la FAB, intenta definir subtipos más homogéneos en cuanto a su comportamiento clínico y evolución:

- Considera a la LMMC dentro de las neoplasias mielodisplásicas / mieloproliferativas (NMD/MP),
- baja el umbral de blastos de la leucemia aguda a 20% por lo que excluye del grupo de SMD a la AREB-T,
- reconoce el valor pronóstico de la displasia en más de un linaje, separando las categorías de AR y ARSA de las CRDM y CRDM-SA,
- introduce conocimientos de la genética reconociendo el Síndrome 5q como una entidad definida.

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

Tabla 4. Clasificación OMS (2008) ⁽¹⁾

Subclase de SMD	Sangre periférica	Médula ósea
Citopenia refractaria con displasia unilinaje (CRDU) Anemia refractaria (AR) Neutropenia refractaria (NR) Trombocitopenia refractaria (TR)	Anemia < 1 % de blastos Neutropenia < 1 % de blastos Trombocitopenia < 1 % de blastos	Displasia eritroide unilinaje (en $\geq 10\%$ de las células) < 5% de blastos. Displasia granulocítica unilinaje < 5% de blastos. Displasia megacariocítica < 5% de blastos.
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA)	Anemia; < 1 % de blastos	Displasia eritroide (de eritrocitos); <5 % de blastos; $\geq 15\%$ de sideroblastos en anillo.
Citopenia refractaria con displasia multilinaje (CRDM)	Citopenia; < 1 % de blastos; sin bastones de Auer	Displasia multilinaje \pm sideroblastos en anillo <5 % de blastos sin bastones de Auer.
Anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1 AREB-1	Citopenia; < 5 % de blastos; sin bastones de Auer	Displasia mono o multilinaje 5-9 % de blastos; sin bastones de Auer.
Anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2 AREB-2	Citopenia (s) 5%-19% de blastos \pm bastones de Auer	Displasia uni o multilinaje 10%-19% blastos \pm bastones de Auer.
SMD asociada con Deleción aislada 5q Del (5q)	Anemia; < 1 % de blastos; Plaquetas normales o aumentadas	deleción aislada 5q Anemia , megacariocitos hipolobulados <5 % de blastos.
SMD no clasificable MDS-U	Citopenias; $\leq 1\%$ de blastos	No se ajusta claramente a otras categorías de displasia < 5% de blastos; si no hay displasia ni cariotipo asociado a SMD.

Pronóstico

El Índice Pronóstico Internacional (IPSS), publicado en 1997 por P Greenberg y colaboradores⁽²³⁾, es uno de los scores más ampliamente utilizados. **Tablas 5 y 6.**

Tabla 5. 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
Cariotipo*	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 < 1800/mm³, plaquetas <100000/mm³*

Tabla 6. Sobrevida y probabilidad de transformación leucémica según IPSS

Grupo de riesgo	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

WPSS (WHO Prognostic Score System)

El sistema pronóstico WPSS fue publicado por primera vez como una herramienta útil para predecir supervivencia en los SMD ⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾, se caracterizaría 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 SMDu (indeterminados). **Tablas 7 y 8.**

Tabla 7. Score pronóstico WPSS

Variables Pronósticas	Score (puntos)			
	0	1	2	3
Categoría WHO	AR, ARSA, 5q-	CRDM/CRDMSA	AREB-1	AREB-2
Cariotipo según IPSS	Bueno	Intermedio	Pobre	--
Requerimiento Transfusional	No	Sí	--	--

Tabla 8. WPSS, supervivencia acorde al grupo:

Score	Categoría	Sobrevida Media (meses)
0	Muy bajo	136
1	Bajo	63
2	Intermedio	44
3-4	Alto	19
5-6	Muy Alto	8

Nuevo Score Pronóstico desarrollado por el M. D. Anderson Cancer Center (MDACC)

El MDACC en 2008 realizó un análisis de multivarianza para proponer y validar un nuevo modelo de factores pronósticos; se analizaron 1915 pacientes con una mediana de edad de 66 años, independientemente de su PS, disfunción orgánica, terapia previa, cuadro secundario, o LMMC con leucocitosis, 1097 habían recibido algún tratamiento previo. Fueron divididos en un grupo de estudio y un grupo a testear. Se desarrolló un modelo con factores que resultaron significativos por multivarianza⁽²⁶⁾.

Tabla 9

Tabla 9. Score de riesgo en Síndrome Mielodisplásico simplificado (0-15 puntos)

Factores Pronóstico	Coficiente	Puntaje
Performance Status ≥2	0.267	2
Edad 60-64	0.179	1
≥65	0.336	2
Plaquetas x 10 ⁹ /L < 30	0.418	3
30-49	0.270	2
50-199	0.184	1
Hemoglobina < 12g/dl	0.274	2
Blastos en MO % 5-10	0.222	1
11-29	0.260	2
Leucocitos > 20x10 ⁹ /L	0.258	2
Cariotipo: anormalidad del cr 7, o complejas ≥3	0.479	3
Transfusiones previas: si	0.107	1

Este modelo demuestra que el PS y la edad son factores adversos independientes, valoriza al igual que WPSS el requerimiento transfusional, presenta diferentes puntos de corte para las citopenias, identifica dos categorías de variantes adversas del cariotipo y valora el número de blastos en Médula ósea y la leucocitosis.

De acuerdo con ello se proponen 4 grupos pronósticos con diferencias en la supervivencia (Tabla 10):

Tabla 10. Score del MDA, supervivencia

Score	N° de pacientes (%)	Supervivencia		
		Mediana (meses)	% a 3 años	% a 6 años
0-4	157 (16)	54	63	38
5-6	227 (24)	25	34	13
7-8	233 (24)	14	16	6
≥9	341 (36)	6	4	0.4

Fibrosis medular

La fibrosis medular ha demostrado ser un factor pronóstico adverso en los SMD. Se asocia frecuentemente con aumento de blastos y con mayor requerimiento transfusional. Es difícil de estimar en el aspirado medular. La sobrevida en los pacientes que la presentan, es más corta y un porcentaje mayor evoluciona a leucemia aguda. Se ha referido que casos clasificados según IPSS o WPSS, que presentaran fibrosis grado 2 o 3 según los criterios del Consenso Europeo, pasarían a integrar una categoría de mayor riesgo⁽²⁷⁾.

Valor pronóstico de los hallazgos citogenéticos en los SMD

Recientemente Haase⁽²⁸⁾ y colaboradores han podido definir en base a un numeroso grupo de pacientes, nuevas categorías pronósticas para diferentes alteraciones citogenéticas. Clasifican por su pronóstico a las alteraciones en 4 grupos diferentes.

Grupos	Anomalías citogenéticas	Mediana de SV
Bueno	12p-, 9q-, t(15q), 15q-, +21, 5q-, 20q-, -X, cariotipo N, -Y, t(1q), , t(7q), t(17q), -21.	51 meses
Intermedio 1	11q-, +8.	29 meses
Intermedio 2	3 anormalidades, -7, t (11q23) , trisomía 19, 7q-, cualquier anormalidad 3q.	15.6 meses
Malo	Más de 3 anormalidades, t(5q).	5.9 meses

Otros factores con valor pronóstico

Varios otros factores clínicos, bioquímicos y moleculares han sido descriptos a lo largo de los años, con significado pronóstico en SMD. El antecedente de exposición a radioterapia, quimioterapia o tóxicos, (que indican el carácter de SMD secundario), la edad avanzada, la presencia de comorbilidades, la beta 2 microglobulina elevada, niveles elevados de LDH al diagnóstico o en la evolución⁽²⁹⁾, determinadas características fenotípicas, y más recientemente la presencia de mutaciones en determinados genes como TET2, Ras, o cierto perfil de expresión genómica⁽³⁰⁾.

Probablemente en los próximos años, nuevas clasificaciones y estratificaciones de riesgo puedan ser realizadas en base a un mejor conocimiento de la importante diversidad biológica y fisiopatogénica de esta enfermedad.

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 bajos o intermedios.

Objetivos del tratamiento⁽³¹⁾

- Mejorar los recuentos sanguíneos.
- Mejorar la calidad de vida.
- Minimizar las complicaciones infecciosas.
- Disminuir el requerimiento transfusional.
- 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.
- Factores trombopoyéticos: AMG 531.
- Quelantes de hierro.

Transfusión de hemocomponentes

Más del 80% de los pacientes con SMD, recibirán transfusiones de GR en algún momento de su curso clínico. 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. El aumento de los valores de Hb se asoció en diferentes estudios a una mejoría en los parámetros de calidad de vida.

Aproximadamente el 40-65% de los pacientes presentará trombocitopenia ($\leq 100.000/\mu\text{l}$). Aunque sólo entre un 14-24% muere por complicaciones hemorrágicas. 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 $\leq 10.000/\mu\text{l}$.

Eritropoyetina – Factores estimulantes

Los trabajos publicados son bastante uniformes en sus conclusiones en cuanto a la indicación de EPO. Desde el 2002 la Sociedad Americana de Hematología (ASH) recomienda su aplicación³² y esta indicación se mantiene igual en la actualización publicada en 2008⁽³³⁾.

La recomendación se basa en un trabajo randomizado, fase III, doble ciego, controlado contra placebo, en pacientes con SMD realizado por un Grupo Cooperativo Italiano donde los pacientes con SMD de bajo riesgo tratados con EPO aumentaron más el nivel de Hb que el grupo control⁽³⁴⁾ y en otro trabajo publicado luego, randomizado y controlado donde los pacientes con SMD tratados con EPO y G-CSF tuvieron una mayor tasa de respuesta que el grupo control⁽³⁵⁾.

A su vez, las guías italianas sobre el tratamiento de SMD también recomiendan el uso de EPO en pacientes con anemia moderada o severa (Hb <10 gr/dl) secundarias a un SMD de bajo riesgo y un nivel de EPO endógena < a 200 mU/mL (recomendación tipo A)⁽³⁴⁾.

Un año más tarde, las guías inglesas, con un nivel de evidencia Ib/IIa (es decir, basados en al menos 1 trabajo randomizado / trabajo bien diseñado, controlado, no randomizado) recomiendan el uso de EPO en pacientes con anemia refractaria (AR) y AR con exceso de blastos (AREB) que no sean candidatos a quimioterapia de alta intensidad o trasplante alogénico, sintomáticos, sin o con poco requerimiento transfusional (< 2 unidades / mes) y una EPO endógena basal < 200 mU/mL (recomendación grado A/B)⁽³⁷⁾.

Por último, las guías de práctica clínica en oncología del National Comprehensive Cancer Network, Versión 2.2010 recomiendan el uso de EPO en pacientes con SMD con IPSS bajo o intermedio-1, con anemia sintomática, con EPO endógena < 500 mU/mL, sin del5q⁽³⁸⁾.

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, sin o con escaso requerimiento transfusional. La dosis inicial debería ser 10000 UI 3 veces por semana sc o 40000 1 vez por semana. Si al cabo de 6 semanas no hubiera respuesta, se podría incrementar la dosis a 20000 3 veces por semana o 60000 UI semanal o combinar con G-CSF 150 ug trisemanal 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 trombopoyetina (romiplostim y eltrombopag) aún se encuentran en fases experimentales. En el Congreso de la Sociedad Americana de Hematología de 2009 se presentó un trabajo sobre la seguridad y efectividad del romiplostim en pacientes con SMD y plaquetopenia < 50000. De 28 pacientes ingresados, el 82% de los pacientes tuvieron respuesta, la mitad de ellos la obtuvo a partir de la tercera semana de tratamiento, con una duración de 30 semanas (mediana) con un perfil de seguridad aceptable⁽³⁹⁾.

Tratamiento quelante

Luego de un período sostenido de transfusiones de glóbulos rojos se produce una sobrecarga de hierro que genera lesiones en distintos parénquimas, siendo los principales el corazón, el hígado y las glándulas endócrinas⁽⁴⁰⁾. El primer quelante aprobado fue la deferoxamina (DFO) cuya dosis varía de 25-60 mg/kg/d en infusión subcutánea continua durante 5 a 7 días por semana. La principal desventaja es la pobre adaptación a la terapéutica que lleva a que los pacientes abandonen el tratamiento. Actualmente, se dispone de quelantes orales como el Deferasirox (Exjade®) aprobado por la FDA en US cuya dosis es 20 a 40 mg/kg una vez por día y el Deferiprone (Ferriprox®) aprobado como 2º línea en Europa se utiliza a una dosis de 75mg/kg dividido en 3 tomas diarias.

Si bien hay estudios que indican que el tratamiento quelante es efectivo en reducir la sobrecarga de hierro⁽⁴¹⁻⁴²⁾ ninguno ha demostrado una mejoría en la sobrevida global. Una situación especial se da en el marco del trasplante alogénico donde los pacientes que llegan al mismo con una ferritina baja tienen menor morbimortalidad (al reducir la tasa de infecciones y enfermedad venooclusiva) sugiriendo que el tratamiento quelante previo al trasplante podría ser beneficioso⁽⁴³⁾.

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 (Uds), presenten un ritmo transfusional >2 Uds/mes, ferritina >1000 µg/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.

Tratamiento inmunosupresor

Indicado en pacientes con SMD hipoplásico , <60 años, con IPSS bajo riesgo.

La combinación de ATG con o sin (CSA) logra una tasa de respuesta de 30-40% (respuesta global del 30%, independencia transfusional 67%).

Variables asociadas con la respuesta en análisis de univarianza : edad<60, breve duración del requerimiento transfusional, MO hipocelular, presencia del clon de NPH, HLA-DR15⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾.

CSA o ATG mejora las citopenias, prolonga la sobrevida y disminuye el riesgo de transformación leucémica.

A pesar de beneficiar a un reducido número de pacientes, logra mejoría hematológica y duradera en pacientes jóvenes de bajo riesgo con la potencialidad de afectar la historia natural de la enfermedad.

Tratamiento Inmunomodulador

Talidomida⁽⁴⁶⁾ tiene efecto antiangiogénico, modulador de citoquinas, y actividad en el microambiente medular. Dosis de 100-400 mg/ día logran 40 % respuesta global y 13% de respuesta eritroide sostenida. Puede dar lugar a efectos adversos con toxicidad acumulativa.

Lenalidomide es un análogo de Talidomida: (10 a 1000 veces más eficaz) es un inmunomodulador con actividad antiangiogénica y propiedades antineoplásicas, es un potente inhibidor de la producción de TNF- α . Ejerce su efecto inmunomodulador a través de inhibir la COX 2, IL -1 β , TGF- β , IL -6. Tiene un efecto dual sobre el clon maligno y el estroma medular, con acción directa sobre los progenitores eritroides, promoviendo la eritropoyesis y restableciendo la diferenciación eritroide. Está indicado para el tratamiento de pacientes con SMD con requerimiento transfusional riesgo bajo o Intermedio -1 asociado con delección 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales. En la **Tabla 12** se describen los trabajos publicados con lenalidomide.

Tabla 12

Estudio	Ptes n	Dosis Mg/día	Rta. eritroc. (%)	Rta. eritroc >(%)	Rta. citoq (%)
MDS -1 List A ASH 2006	43	10-25	24(56)	21(49)	11/20 (55)
MDS -2 Raza A Blood 2008	214 No Del 5q	10	92(43)	56(26)	9/47 (19)
MDS -3 List A NEJM 2006	148 Del 5q Sola o combinada	10	112(76)	99(67)	32/85 (73)

Recientemente ha sido presentado el primer estudio randomizado (MDS 004)⁽⁴⁷⁾ que evalúa la independencia transfusional (IT) con Lenalidomide (Len) 5 o 10 mg, en pacientes con riesgo Bajo o Int-1 con del 5q y dependencia transfusional.

Ambas dosis fueron generalmente bien toleradas y ocasionaron independencia transfusional(IT) y respuesta citogenética. LEN 10 mg fue asociado con mayor IT, SG y respuesta citogenética que con 5 mg, con comparable perfil seguridad.

No se observó incremento en progresión a LMA, comparado con una población de pacientes no tratados con del (5q). Estos datos avalan el uso de LEN 10 mg/d como dosis de inicio, con reducción o interrupción si fuera necesario de acuerdo con la toxicidad.

Tratamiento de alto riesgo

Este grupo de pacientes tiene una sobrevida < 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 \geq 1.5).

Objetivos del tratamiento⁽³¹⁾: Prolongar la sobrevida , retrasar la progresión a AML

Las opciones de tratamiento son:

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

1. Quimioterapia Intensiva

El tratamiento de inducción estándar para LMA combinando citarabina y antraciclinas es una opción para pacientes no candidatos a trasplante, 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. Una experiencia retrospectiva del MDACC en 510 pacientes con mediana de edad de 63 años obtuvo RC 55%, MI 17%, SG 5 a 8 %⁽⁴⁸⁾.

Las dosis bajas de citarabina son una opción para pacientes no elegibles para tratamiento intensivo, sin embargo su excesiva toxicidad ha limitado su uso.

2. Tratamiento hipometilante

Los cambios epigenéticos constituyen uno de los fenómenos mas importantes en SMD. La hipermetilación en algunas zonas del genoma, induciría cambios transcripcionales. Existen 2 drogas hipometilantes aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration) y por ANMAT: Azacitidina (AZA) y Decitabina (DAC)⁽⁴⁹⁾. Ambas inhiben la DNA metiltransferasa , induciendo de esta forma hipometilación.

AZACITIDINA (VIDAZA®)⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾

La Azacitidina (AZA) encuentra su principal indicación en pacientes con SMD de riesgo Alto e INT-2 (Ia).

Los 2 ensayos clínicos en fase III randomizados, multicéntricos en INT-2/alto riesgo (AR) que demostraron los beneficios clínicos más significativos fueron el CALGB 9221 y el AZA-001.

El CALGB 9221⁽⁵⁰⁾, en un estudio que permitió el crossover, demostró que Azacitidina vs tratamiento de sostén, logró retrasar el tiempo de progresión a LMA (21 vs. 12 meses $p=0.007$). Este estudio también mostró que la calidad de vida de los pacientes con AZA fue superior al grupo control⁽⁵¹⁾ y no se observó incremento de la tasa de infección ni de sangrado. La media de ciclos recibidos para obtener la primera respuesta fue 3 y el 90% de los pacientes respondedores presentó la respuesta dentro de los primeros 6 ciclos⁽⁵²⁻⁵³⁾.

El ensayo AZA-001⁽⁵²⁾ randomizado a AZA vs mejor tratamiento de soporte, (quimioterapia intensiva, bajas dosis de Ara C o soporte transfusional) demostró prolongación de la sobrevida estadísticamente significativa (24.4 vs. 15 meses) e incrementó al doble la sobrevida global. La ventaja en la sobrevida fue independiente de la edad, del % de blastos, o los distintos cariotipos. No se pudo demostrar diferencias significativas en la sobrevida en el subgrupo de pacientes con azacitidina vs. quimioterapia intensiva debido al bajo número de pacientes.

Recomendaciones

Un panel de expertos liderado por Fenaux, P y col.⁽⁵⁴⁾ realizaron las siguientes recomendaciones:

- Previa clasificación de los pacientes según IPSS, todos los pacientes INT-2/AR son candidatos a recibir azacitidina.
- Cuando el cariotipo no está disponible y la MO muestra >10% de blastos debe ser considerado al menos como INT-2, y es candidato a recibir azacitidina.
- Azacitidina debe ser considerada en primera línea en vez de citarabina a bajas dosis para la mayoría de pacientes con INT-2/AR que no sean elegibles para TMO. Esta elección es independiente de la edad y cariotipo.

No hay consenso entre AZA y Quimioterapia (Qm) en altas dosis para pacientes no elegibles para TMO pero, potenciales candidatos a Qm intensiva. La Qm intensiva está asociada con altas respuestas en pacientes con cariotipo normal pero de corta duración (12-15 meses) y se ha asociado a mala calidad de vida. En pacientes con cariotipo desfavorable se recomienda AZA.

En los raros casos de INT-2/AR sin citopenias limitantes, se desconoce si AZA debería comenzarse inmediatamente después del diagnóstico o esperar a que el paciente se haga sintomático o profundice su citopenia.

Dosis

La dosis recomendada de AZA es de 75 mg /m² día por 7 días consecutivos cada 4 semanas. Un estudio de fase II⁽⁵⁵⁾ comparó diferentes esquemas, sin evidencia suficiente para recomendar dosis alternativas.

La vía de administración es la subcutánea, pero podría usarse alternativamente la vía endovenosa cuando no se tolerara la primera.

Número de ciclos

El paciente debería recibir al menos 6 ciclos antes de considerarse otra terapéutica⁽⁵⁴⁾.

Duración del tratamiento

El beneficio en la sobrevida se observa, no solo en pacientes que logran RC, sino también en aquellos con RP o mejoría hematológica (MH), con un rol significativo relativo a la duración del tratamiento⁽⁵²⁾. Un estudio de Silverman y colaboradores sugiere que puede requerirse hasta 18 ciclos para lograr una respuesta máxima⁽⁵⁶⁾.

Según la recomendación de los expertos, se debería 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⁽⁵⁴⁾.

Evaluación de la respuesta

Se realizarán los recuentos hematológicos semanalmente 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. En caso de hipocelularidad o fibrosis se realizara biopsia⁽⁵⁴⁾.

Manejo de efectos adversos hematológicos

Las citopenias son frecuentes y pueden exacerbarse en los primeros 2 o 3 ciclos. Las modificaciones de dosis pueden ajustarse a lo indicado en el inserto del producto, pero la disminución de la misma 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).

El uso de G-CSF podría ser aconsejable en neutropenia febril o como profilaxis secundaria. No hay suficiente evidencia para el uso profiláctico de quinolonas o antifúngicos en los neutropénicos, quedando a criterio del centro tratante.

Manejo de efectos adversos no hematológicos

Nauseas, vómitos y constipación: conducta similar a la de pacientes sometidos a Qm.

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 esteroides o aceite de prímula.

Pacientes con fallo renal o hepático: han sido manejados con disminución de la dosis (aproximadamente un tercio) aunque no existen recomendaciones específicas demostradas.

DECITABINE (DACOGEN®)

La decitabina es un agente hipometilante que se administra por vía endovenosa. Tiene similares indicaciones y tasa de respuesta que la AZA, con respuesta citogenéticas del orden de 31%⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾.

Kantarjian y col.⁽⁵⁹⁻⁶⁰⁾ utilizaron esquemas diferentes en pacientes de alto riesgo. Encontraron las mejores respuestas con dosis de 20 mg/m²/d por 5 días cada 4 semanas (RC 34%, y tasa global de mejoría hematológica 30-73%). En dos estudios randomizados comparando decitabine vs mejor tratamiento de soporte⁽⁶¹⁻⁶²⁾ no fue posible sin embargo demostrar impacto en la sobrevida, quizás porque el diseño de los estudios contempló un menor número de ciclos (media 3-4), o el esquema de dosis utilizado puede no haber sido farmacocinéticamente el óptimo⁽⁶³⁾.

El protocolo ADOPT, se diseñó para evaluar la eficacia y seguridad del esquema de 20 mg/m²/d por 5 días, en un estudio multicéntrico que no incluía grupo control ⁽⁶⁴⁾. El estudio 1D03 evidencia tasa global de respuestas (RC+RP+mejoría hematológica) de 73%⁽⁵⁹⁾.

Decitabine prolongó el tiempo medio de evolución a leucemia aguda, pero sólo fue significativo en el subgrupo con IPSS de alto riesgo (12 vs 6.8 meses $p=0.03$)⁽⁶²⁾.

La calidad de vida fue superior en la rama con Decitabina.

Resistencia

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.

Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC)

Altas tasas de RG y RC se han reportado en LMMC⁽⁶⁷⁾. El ADOPT evidenció una tasa de respuesta de 73%.

Toxicidad

La incidencia de citopenias en protocolos con DAC y AZA fue de 95 y 78% respectivamente. AZA presentó 20% menos neutropenias febriles que el protocolo D0007 con Decitabina a 135mg/m² por ciclo.

Trasplante de médula ósea e hipometilantes

El uso de AZA o DAC como terapia puente tiene como finalidad alcanzar al trasplante en mejores condiciones clínicas reduciendo la carga tumoral y estabilizando la enfermedad. Hay reportes que utilizaron AZA para reducir el riesgo de recaída postrasplante⁽⁶⁸⁻⁷²⁾.

3. Trasplante de Médula Osea

El trasplante alogénico de medula ósea es hoy en día la única opción terapéutica con objetivo curativo para el síndrome mielodisplásico^(72, 73). Sin embargo solamente 5 -10 % podrán acceder a este procedimiento por distintos factores (donante compatible, performance status, edad, comorbilidades) En pacientes con IPSS bajo e intermedio -1 se postergaría hasta la evidencia de progresión de enfermedad, mientras que en pacientes con IPSS intermedio 2 y alto riesgo debería realizarse en forma inmediata⁽⁷⁴⁾. Existen reportes donde se evidencia que el tratamiento quimioterápico previo no modifica la sobrevida libre de recaída en el trasplante mieloablativo ⁽⁷⁵⁾. No jugaría el mismo rol en el trasplante no mieloablativo, Martino et al. sugieren que este tipo de régimen tendría la misma eficacia que el mieloablativo siempre y cuando el paciente se encuentre en remisión completa⁽⁷⁶⁾. Los agentes hipometilantes serian una alternativa para disminuir la masa tumoral pre- trasplante⁽⁷⁷⁾, actuando como terapia puente.

El advenimiento de métodos de alta resolución para el estudio de histocompatibilidad han posibilitado la realización de trasplante con donantes no relacionados, obteniéndose resultados similares que con donantes familiares histoidénticos tanto en trasplante mieloablativo⁽⁷⁸⁾ como no mieloablativo⁽⁷⁹⁾.

Monitoreo/Seguimiento

Tratamiento	Recomendación
Tratamiento de SMD bajo riesgo	Control periódico de acuerdo con citopenia sin progresión. Evaluar tratamiento.
Transfusión de hemocomponentes	Sedimento globular si hubiera signos o síntomas de anemia, leucodepletados e irradiados. Transfusión de plaquetas si existe hemorragia significativa, preferentemente de aféresis.
Eritropoyetina – Factores estimulantes	AR-ARSA con EPO < 200-500 UI/l G-CSF para NTP febril o infecciones bacterianas recurrentes.
Tratamiento quelante	Si > 20-30 USG transfundidas o >2 USG x mes y/o ferritina > 1000 ng/ml o candidato a TMO.
Tratamiento inmunosupresor	SMD hipoplásico, < 60 a , IPSS bajo ATG +/- CSA.
Tratamiento Inmunomodulador	IPSS bajo o intermedio 1 con del 5q- sola o combinada: Lenalidomide/Talidomida.
Tratamiento de alto riesgo : 1. <u>Quimioterapia Intensiva</u>	Jóvenes con cariotipo normal.
Tratamiento de alto riesgo : 2. <u>Tratamiento hipometilante</u>	IPSS Intermedio 2 o alto.
Tratamiento de alto riesgo : 3. <u>Trasplante de Médula Ósea</u>	IPSS Intermedio 2 o alto.

Conclusiones

Los Síndromes Mielodisplásicos comprenden patologías complejas, asociadas en casi la mitad de los casos a alteraciones citogenéticas, con un espectro de evolución desde un comportamiento estable, hasta una rápida evolución a leucemia aguda.

El trabajo multidisciplinario constituye una herramienta fundamental tanto para el diagnóstico como para la estratificación pronóstica.

En los últimos años, la mejor comprensión de sus mecanismos fisiopatogénicos ha permitido diseñar estrategias de tratamiento, cada vez mas promisorias.

Bibliografía

- 1- 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.
- 2- Aul, C., Gattermann, N., Schneider, W., *Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes*, Leuk Lymphoma, 1995 Jan, 16(3-4):247-62.
- 3- Valent, P., Horny, H.P., Bennett, J.M. y col., *Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference*, Leukemia Research 2007, 31:727-36.
- 4- Mufti, G., Bennett, J., Goasguen, J., et al., *Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts*, Haematologica, 2008, 93(11): 1712-1717.
- 5- Thiele, J., Kvasnicka, H.M., Facchetti, F., Franco, V., van der Walt, J., Orazi, A., *European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity*, Haematologica, 2005, 90: 1128-1132.
- 6- Della Porta, G., Malcovati, L., Boveri, E., y col., *Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes*, J Clin Oncol, 2009; 27:754-772.
- 7- Naeim, F., Rao, N., and Grody, W., *Myelodysplastic Syndromes. Hematopathology, Morphology, Immunophenotype, Cytogenetics and Molecular Approaches* 2008, pp. 129-154, Academic Press, San Diego.
- 8- Thiele, J., Kvaniska, H., Franco, V., y col., *European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity*, Haematologica, 2005; 90:1128-1132.
- 9- Orazi, A., O'Malley, D., and Arber, D., *Illustrated Pathology of Bone Marrow*, 2006, pp. 5-15. Cambridge University Press, Cambridge.
- 10- Loken, M.R., van de Loosdrecht, A.A., Ogata, K., y col., *Flow cytometry in myelodysplastic syndromes: report from a working conference*, Leukemia Research, 2008; 32: 5-17.
- 11- Van de Loosdrecht, A., Alhan, C., Bené, M.C., y col., *Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: report of the first European Net working conference of flow cytometric in myelodysplastic syndromes*, Haematologica, 2009, 94, issue 8, 1124-1134.
- 12- Wood, B. y col., *2006 Bethesda International Consensus Recommendations on the Immunophenotypic Analysis of Hematolymphoid Neoplasia by Flow Cytometry: optimal reagents and reporting for the flow cytometric diagnosis of hematopoietic neoplasia. Cytometry Part B, Clinical Cytometry*, 2007, 2B: S14- S22 .
- 13- Matarraz, S., López, A., Barrena, y col., *The immunophenotype of different immature, myeloid and B-cell lineage- committed CD34+ hematopoietic cells allows discrimination between normal/reactive and myelodysplastic syndrome precursors*, Leukemia ,2008, 22, 1175-1183.

- 14- Morel, P., Hebbar, M., Lai, J.L. y col., *Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in the novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases*, *Leukemia*, 1993, 7:1315-23.
- 15- Malcovati, L., Germing, U., Kuendgen, A., y col., *Time-Dependent Prognostic Scoring System for Predicting Survival and Leukemic Evolution in Myelodysplastic Syndromes*, *J Clin Oncol*, 2007, 25:3503-10.
- 16- Solé, F., Luño, E., Sanzo, C. y col., *Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes*, *Haematologica*, 2005, 90:1168-78.
- 17- Haase, D., Germing, U., Schanz, J. y col., *New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients*, *Blood*, 2007, 110:4385-4395.
- 18- Vardiman, J., Thiele, J., Arber, D. y col., *The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes*, *Blood*, 2009, 114:937-95 .
- 19- Pedersen-Bjergaard, J., Andersen, M., Christiansen, D., Nerlov, C., *Genetic pathways in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia*, *Blood*, 2002, 99:1909-12.
- 20- Smith, S.M., Le Beau, M.M., Huo, D. y col. *Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series*, *Blood*, 2003,102:43-52.
- 21- Bennet, J.M., Catovsky, D., Daniel, T. et al., *Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes*, *British Journal of Haematology*, 1982, 51, 189-199.
- 22- Jaffe, E.S., Harris, N.L., Stein, H. and Vardiman, J.W., eds., *Pathology and Genetics of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, IARC Press, 2001, Lyon.
- 23- Greenberg, P., Cox, C., LeBeau, M. et al., *International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes* *Blood*, 1997, 89 (6): 2079-2088
- 24- Malcovati, L., Germing, U., Kuendgen, A., et al, *Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes*, *J Clin Oncol*, 2007, 25:3503-3510.
- 25-Malcovati, L. et al., *Prognostic factors and life expectancy in MDS classified according to WHO criteria*, *JCO*, 2005, 23:7594-7603.
- 26-Kantarjian, H., O'brien, S., Ravandi, F., Cortés, J., Shan, J., Bennet, J., List, A., Fenaux, P., Sanz, G., Issa, J.P., Freireich, E., García Manero, G., *Proposal for a New Risk model in Myelodysplastic syndrome That Accounts for Events Not Considered in the Original International Prognostic Scoring System* *Cancer*, 2008, 113 (6):1351-1361.
- 27- Cazzola, M., Malcovati, L., *Prognostic Classification and Risk Assessment in Myelodysplastic Syndromes*, *Hematol Oncol Clin, N Am* 24, 2010, 24: 459-468.

- 28- Haase, D., Germing, U., Schanz, J. et al., *New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients*, *Blood*, 2007,110(13):4385–95.
- 29- Wimazal, F., Sperr, W., Kundi, M., et al., *Prognostic significance of serial determinations of lactate dehydrogenase (LDH) in the follow-up of patients with myelodysplastic syndromes*, *Annals of Oncology*, 2008, 19: 970–976.
- 30- Hellström-Lindberg, E., *Significance of JAK2 and TET2 mutations in myelodysplastic syndromes*, *Blood Reviews*, 2010, 24; 83–90.
- 31- Cheson, B.D. et al., *Blood*, 2000, 96: 3671-3674.
- 32 –Rizzo, J.D., Lichtin, A.E., Woolf, S.H. et al., *Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology*, *J Clin Oncol*, 2002, 20: 4083 – 4107.
- 33- Rizzo, J.D., Somerfield, M.R., Hagerty, K.L. et al., *Use of epoetin and darbepoetin in patients with Cancer*, 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update, *Blood*, 2008, 111: 25 – 41.
- 34- Italian Cooperative Study Group for the rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes, *A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low risk myelodysplastic syndromes*, *Br. J. Haematol.*, 1998, 103: 1070 – 1074.
- 35- Casadevall, N., Durieux, P., Dubois, S. et al., *Health, economic and quality of effects of erythropoietin and granulocyte colony stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial*, *Blood*, 2004, 104: 321 – 327.
- 36- Alessandrino, E., Amadori, S., Barosi, G. et al., *Evidence and consensus based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology*, *Haematologica*, 2002, 87: 1286 – 1306.
- 37-Bowen, D., Culligan, D., Jowitt, S. et al., *Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes*, *Br. J. Haematol.*, 2003, 120: 187 – 200.
- 38-NCCN, *Practice guidelines in Oncology*, V2,2010.
- 39- Fenaux, P., Kantarjian, H., Lyons, R. et al., *An open label extension study evaluating the long term safety and efficacy of romiplostim in thrombocytopenic patients with MDS*, *Blood*, 2009, 114: 2765a.
- 40-Cazzola, M., Barosi, G., Gobbi, P.G. et al., *Natural history of idiopathicrefractory sideroblastic anemia*, *Blood*, 1988, 71: 305 – 312.
- 41-Schmid, M., Guerci-Bresler, A., Della Porta, M. et al., *Efficacy and safety of deferasirox (Exjade) in chelation naive and previously chelated patients with transfusion dependent myelodysplastic syndromes*, *Leuk Res*, 2009, 33 (suppl 1): S141 – 142.
- 42 –Gatterman, N., Schmid, M., Guerci Bresler et al., *Reduction of serum ferritin is associated with improvement in liver transaminase levels during treatmentwith deferasirox (exjade) in iron overloaded patients with myelodysplastic syndromes*, *Leuk Res*, 2009, 33 (suppl 1): S140-141.

- 43- Armand, P., Kim, H.T., Cutler, C.S. et al., *Prognostic impact of elevated pre-transplant serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation*, Blood, 2007, 109: 4586.
- 44- Lim, Z.J., Killick, S., Germing, U. et al., *Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematological response to antithymocyte globulin*, Leukemia, 2007, 21:1436-41.
- 45- Sauntharajah, Y., Nakamura, R., Wesley, R., et al., *A simple method to predict response to immunosuppressive therapy*, J Clin Oncol, 2008, 26:2505-11.
- 46- AZRA RAZA *Improve or abandon the standardized response criteria for myelodysplastic syndromes recommended by the International working group*, Blood, Jul 2001, 98: 251.
- 47- Fenaux, P., Giagounidis, A., Selleslag, D., Blood, 2009, 114(22):390, Abstr 944.
- 48- Kantarjian, H., *Cancer*, 2007, Mar 15, 109(6):1133-7.
- 49- Silverman, L.R., *Targeting hypomethylation of DNA to achieve cellular differentiation in MDS*, Oncologist, 2001, 6 (suppl5): 8-14.
- 50- Silverman, L.R. et al., *Randomized controlled trial of Azacitidine in patients with MDS*, JCO, 2002, 24:29-40 .
- 51.- Kornblit, A.B. et al., *Impact of Azacytidine on the quality of life of patients with MDS treated in a randomized phase III trial: A CALB Study*, JCO, 2002, 20:2441-52.
- 52- Fenaux, P. et al., *Efficacy of AZA compared with conventional care regimens in the treatment of higher risk MDS: a randomized open label, phase III study*, Lancet Oncol, 2009, 10:223-232.
- 53- Silverman, L.R. et al., *Further analysis of trials with AZA in patients with MDS: studies 8421, 8921, 9221 by CALB group*, JCO, 2006, 24:3895-3903.
- 54- *Practical use of azacitidine in higher-risk myelodysplastic syndromes: An expert panel opinion*, Fenaux, P., Bowen, D., Gattermann, N., Hellström-Lindberg, E., Hofmann, W., Pfeilstöcker, M., Sanz, G., Santini, V., Leuk, Res., Jul 5, 2010.
- 55- Lyons, R.M., Cosgriff, T.M., Modi, S.S., Gersh, R.H., Hainsworth, J.D., Cohn, A.L. et al., *Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes*, J Clin Oncol, 2009, 27(11):1850-6.
- 56- Silverman, L.R., McKenzie, D.R., Peterson, B.L., Holland, J.F., Backstrom, J.T., Beach, C.L. et al., *Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B*, J Clin Oncol, 2006, 24(24):3895-903.
- 57- Wijerman, P. et al., *Low dose 5-aza-2'-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk MDS*, JCO, 2000, 18:956-962.
- 58- Lubbert, M. et al., *Cytogenetics responses in high risk MDS following low dose treatment with decitabine*, BJH, 2001, 14:349-357.
- 59- Kantarjian, H. et al., *Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk MDS and CMML*, Blood, 2007, 109:52-7.
- 60- Saba, H.I. et al., *Decitabine in MDS*, Seminars in Hematology, 2005, 42:23-31.

- 61- Fenaux, P., Mufti, G.J., Hellstrom-Lindberg, E. et al., *Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study*, *Lancet Oncol* 10, 2009, (3): 223-32.
- 62- Wijerman, P. et al., *Low dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate or high risk MDS not eligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study (O6011) of EORTC*, *Blood*, 2008, 112:Abstract 226.
- 63- Kantarjian, H. et al., *Decitabine improves patient outcomes in MDS: results of a phase III randomized study*, *Cancer*, 2006, 106(8):1794-1803.
- 64- Steensma, D., Stone, R. et al., *Practical Recommendations for Hypomethylating Agent Therapy of Patients With Myelodysplastic Syndromes*, *Hematol Oncol Clin N Am* 24, 2010, 389–406.
- 65- Steensma, D.P. et al., *Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with MDS: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial*, *JCO*, 2009, 27:3842-8.
- 66- Jabbour, E. et al., *Evolution of decitabine development: accomplishments, ongoing investigations, and future strategies*, *Cancer*, 2008, 112:2341-51.
- 67- Wijerman, P.W. et al., *Efficacy of decitabine in the treatment of patients with CMML*, *Leuk Res*, 2008, 32:587-91.
- 68- Graef, T. et al., *Successful treatment of relapsed AML after allogenic Stem Cell transplantation with AZA*, *Leuk Res*, 2007, 31:257-9.
- 69- Jabbour, E. et al., *Low dose AZA after allogenic stem cell transplantation for acute leukemia*, *Cancer*, 2009, 115:1899-1905.
- 70- Martino, R., Valcarcel, D., Brunet, S. et al., *Comparable nonrelapse mortality and survival after HLA-identical sibling blood stem cell transplantation with reduced or conventional-intensity preparative regimens for high-risk myelodysplasia or acute myeloid leukemia in first remission*, *Bone Marrow Transplant*, 2008, 41:33–38.
- 71- Field, T., Perkins, J., Alsina, M. et al., *Pre-transplant 5-azacitidine (Vidaza) may improve outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in patients with myelodysplastic syndrome (MDS)*, *Blood*, 2006, 108:1047a. Abs 3664.
- 72- Stone, R., *How I treat myelodysplastic syndromes*, *Blood*, 2009, 113, 25:6296-6303.
- 73- Bartenstein, M., Deeg, H.J., *Hematopoietic Stem Cell Transplantation for MDS*, *Hematol Oncol Clin N Am*, 24 (2010) 407–422.
- 74- Cutler, C.S., Lee, S.J., Greenberg, P. et al., *A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low risk myelodysplasia is associated with improved outcome*, *Blood*, 2004, 579-585.
- 75- Scott, B.L., Storer, B., Loken, M.R., Storb, R., Appelbaum, F.R., Deeg, H.J., *Pretransplantation induction chemotherapy and posttransplantation relapse in patients with advanced myelodysplastic syndrome*, *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11: 65–73.

76- Martino, R., Valcarcel, D., Brunet, S. et al., *Comparable nonrelapse mortality and survival after HLA-identical sibling blood stem cell transplantation with reduced or conventional-intensity preparative regimens for high-risk myelodysplasia or acute myeloid leukemia in first remission*, Bone Marrow Transplant, 2008, 41:33–38.

77- Field, T., Perkins, J., Alsina, M. et al., *Pre-transplant 5-azacitidine (Vidaza) may improve outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) [abstract]*, Blood, 2006, 108: 1047a, Abstract 3664.

78- Alessandrino, E.P., Della Porta, M.G., Bacigalupo, A. et al., *WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO)*, Blood, 2008, 112:895–902.

79- Nakamura, R., Rodríguez, R., Palmer, J. et al., *Reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine and melphalan is associated with durable disease control in myelodysplastic syndrome*, Bone Marrow Transplant, 2007, 40:843–850.

80- Vardiman, J., Thiele, J., Arber, D. et al., *The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasm and acute leukemia: rationale and important changes*, Blood, Apr 8, 2009.

Glosario de abreviaturas

Todas las abreviaturas se encuentran aclaradas a lo largo de la presente Guía.

Sitios de interés

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

Algoritmo 1

Evaluación de los SMD



Citopenia
Descartar causas secundarias de citopenias
Sospecha de SMD



Hemograma con recuento de plaquetas
Recuento de reticulocitos
PBMO
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 /
P. Valent /FAB



Otros estudios útiles
HLA del paciente y hermanos
HLA DR 15

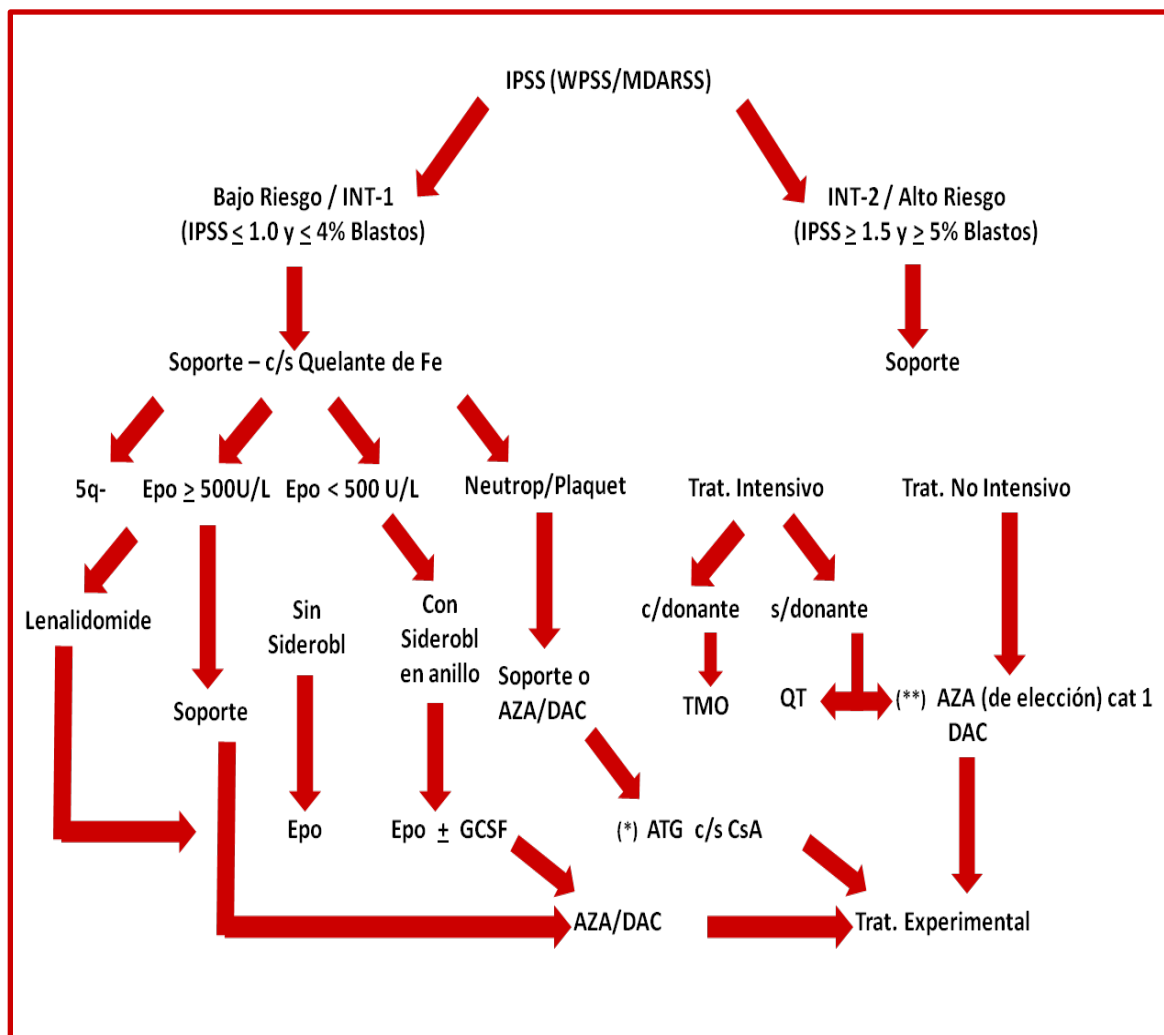


Considerar Scores de pronóstico



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

2. Algoritmo Terapéutico



Referencias: Epo: Eritropoyetina, SB An: Sideroblastos en anillo; Np: neutropenia; Pq: Plaquetopenia; AZA: Azacitidina; DAC: Decitabina; GCSF: Factores estimulantes de colonias granulocíticas; ATG: Timoglobulina; CSA: Ciclosporina A. (*) Sólo en pacientes con probabilidad de responder al tratamiento inmunosupresor: Médula Osea Hipocelular, HPN, joven, DR15+, baja carga transfusional, Trisomía 8. (**) La recomendación está basada en alto nivel de evidencia con consenso uniforme. Con tasas de respuesta similares para ambas drogas, un beneficio en la supervivencia en estudio Fase III randomizado está reportado para AZA y no para decitabina.

Anexos

Anexo 1

Diagnósticos diferenciales

1. Deficiencia de B12, hierro y folatos.
2. Exposición a metales pesados y otros tóxicos.
3. Terapéutica citotóxica reciente.
4. Inflamación incluyendo HIV, cáncer y enfermedades reumatológicas.
5. Enfermedad crónica hepática, alcoholismo. Hiperesplenismo e hipertensión Portal.
6. Enfermedad renal.
7. Síndromes Mieloproliferativos.
8. Otras insuficiencias medulares: adquiridas o congénitas.

Si bien la presencia de estas situaciones no excluye completamente el diagnóstico, obliga a un mayor esfuerzo diagnóstico.

Anexo 2

Recomendaciones diagnósticas⁽⁸⁰⁾

- 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 CF no recomendado como sustituto de la inspección visual : NO TODOS LOS BLASTOS SON CD34+ (FC puede hemodiluirse).
- CD34 por IHC en BMO puede ser útil cuando el aspirado se hemodiluye o no puede obtenerse.
- Adecuada biopsia 3-5 cm.

Anexo 3

Tabla I- Combinaciones triples (FITC- PE - PerCP/ PerCP/PC5)

TUBOS	FITC	PE	PerCP/PECy5/PC5
1	PBS	PBS	CD45
2	CD11b	CD13	CD45
3	CD16	CD13	CD45
4	CD15	CD33	CD34
5	CD64	CD14	CD45
6	HLA-DR	CD11b	CD45
7	CD71	CD36	CD45
8	CD71	CD13	CD34
9	CD34	CD38	CD117
10	HLA-DR	CD123	CD34
11	CD5	CD7	CD34* ³
12	CD3	CD56	CD45
13	CD4	CD8	CD3
14	CD10	CD20	CD19
15	CD45	CD34	CD117

Tabla II- Otras combinaciones triples (FITC - PE - PerCP/ PerCP/PC5)

TUBOS	FITC	PE	PerCP/PEC5.5/PC5
1	TDT	MPO	CD34
2	CD34	CD22	CD19
3	HLA-DR	CD117	CD34
4	CD36	CD64	CD34
5	CD34	CD79a	CD19
6	HLA-DR	CD33	CD45

Tabla III- Combinaciones cuádruples (FITC- PE -PerCP/ PerCP Cy5 – APC)

TUBOS	FITC	PE	PerCP/PEC5.5	APC
1	PBS	PBS	CD45	CD34
2	CD11b	CD13	CD45	CD34
3	CD16	CD13	CD45	CD34
4	CD15	CD33	CD45	CD34
5	CD36	CD64	CD45	CD14+CD34
6	HLA-DR	CD11b	CD45	CD34
7	CD71	CD36	CD45	CD34
8	CD71	CD13	CD45	CD34
9	HLA-DR	CD117	CD34	CD38
10	HLA-DR	CD123	CD45	CD34
11	CD5	CD7	CD34	CD56
12	CD4	CD8	CD45	CD3
13	CD10	CD20	CD19	CD34

Tabla IV- Otras combinaciones cuádruples (FITC- PE - PerCP/ PerCP Cy5 – APC)

TUBOS	FITC	PE	PerCP/PEC5.5	APC
1	TDT	MPO	CD45	CD34
2	HLA-DR	CD33	CD45	CD34
3	CD34	CD22	CD45	CD19
4	CD34	CD117	CD45	CD38
5	HLA-DR	CD117	CD45	CD34
6	CD34	CD79a	CD45	CD19
7	CD3	CD56	CD45	CD34