

# Experiencia argentina en síndromes mielodisplásicos

Argentinean experience in myelodysplastic syndromes

Arbelbide J A

*Hospital Italiano de Buenos Aires  
Sección de Hematología, Servicio de Clínica Médica*

jorge.arbelbide@hospitalitaliano.org.ar



**SÍNDROMES  
MIELODISPLÁSICOS**

HEMATOLOGÍA  
Volumen • 20

Número Extraordinario: 8 - 15  
I Jornada Latinoamericana de la SAH:  
Agosto 2016

**Palabras clave:** Síndromes mielodisplásicos,  
Diagnóstico,  
Tratamiento.

**Keywords:** Myelodysplastic syndromes,  
Diagnosis,  
Therapy.

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clonales adquiridas de las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea, se caracterizan por una hematopoyesis inefectiva, que se presenta clínicamente con citopenia y displasia de uno o más linajes hematopoyéticos y con riesgo de transformarse a leucemia mieloide aguda.

El Grupo de Estudio de Síndromes Mielodisplásicos de la Sociedad Argentina de Hematología se conformó en marzo del 2008, está integrado por médicos y profesionales especializados en Hematología, Anatomopatológica, Citogenética, Biología Molecular y Citometría de Flujo. Sus objetivos científicos fundamentales son adquirir un mayor conocimiento de los aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos de los SMD, realizar trabajos

de investigación, participar activamente en actividades académicas formativas y establecer normatizaciones y guías que sean de ayuda en el manejo de esta patología. Desde su formación, se confeccionó un registro que permite a los centros participantes ingresar la información de sus pacientes, conociendo los aspectos diagnósticos, pronósticos y terapéuticos que condicionan la evolución de esta entidad.

En este registro se han incorporado 629 pacientes hasta el 1 de junio del 2016 pertenecientes a 20 instituciones de CABA, Bs As y Córdoba. Con esta información se pudo evaluar en nuestra población los resultados en todas las variables analizadas según los estándares internacionales (diagnóstico, pronóstico, tratamiento).

La mediana de edad al diagnóstico es de 70 años en nuestros pacientes, con predominio del sexo mascu-

lino (57,4%), de manera similar a lo reportado por la mayoría de los registros internacionales. Los grupos etarios más afectados son los > de 70 años, donde la incidencia oscila entre 15-50 por cada 100.000 personas por año, con una incidencia que continúa aumentando con la edad. La incidencia específica por sexo muestra que es más frecuente en hombres que en mujeres, haciéndose más evidente esta diferencia en las personas mayores de 70 años<sup>(1,2)</sup>.

Los pacientes con SMD secundarios (SMDs) tienen peor pronóstico que los SMD primarios o de novo (SMDp)<sup>(3)</sup>, ya que el riesgo de muerte se incrementa en un 13% cuando hay diagnóstico previo de cáncer y en un 52% cuando hay un tratamiento radiante previo. En nuestra experiencia en el Grupo de Estudios de SMD de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH), el grupo de SMDs representa un 10.3% del total y evidenció un peor pronóstico en los SMDs con una sobrevida global del 13% versus el 54% para SMDp a 22 meses de seguimiento<sup>(4)</sup>.

Para el diagnóstico se realizó punción de médula ósea en el 100% de los pacientes, con biopsia en el 88,1%, evaluación de fibrosis en médula ósea: 69.5%, estudio citogenético en 94.8%, citometría de flujo en 46% y dosaje de eritropoyetina en 40% de los casos. Se clasificó a los pacientes según la FAB: anemia refractaria (AR): 52%, anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA): 6%,

AREB: 18%, AREB-T: 5.5%, LMMC: 18%. Según la clasificación de la WHO 2008: AR: 5%, neutropenia refractaria (NR): 0.80%, trombocitopenia refractaria (TR): 0.80%, mielodisplasia inclasificable (MI): 1.34%, ARSA: 1.87%, citopenia refractaria con displasia multilineaje (CRDM): 59.2%, AREB-1: 12.6%, AREB-2: 16%, síndrome 5q-: 2.14%.

El pronóstico de sobrevida en los SMD debe considerar a los factores relacionados con el paciente como son las comorbilidades, el impacto de éstas o del SMD sobre su estado funcional evaluado por Performans Status (PS) y los factores pronósticos propios de la enfermedad. En el registro se evaluó el estado funcional utilizando el índice de ECOG, la comorbilidad mediante el índice de Charlson y los índices pronósticos de IPSS, WPSS, IPSS-R, MD Anderson. Se analizó la sobrevida global y el riesgo de evolución a LMA, en la **Tabla 1** se observan los resultados presentados en el 13th Symposium on Myelodysplastic Syndromes por el doctor González<sup>(5)</sup>. El impacto pronóstico del PS en la sobrevida media fue de 31 y 14 meses para el PS = 1 (47.8% ptes) y PS ≥ 2 (21.5% ptes) respectivamente (p=< 0.001). El incremento de comorbilidad de Charlson se asoció a un empeoramiento del estado funcional al diagnóstico de los pacientes, así como correlacionó en forma significativa con un incremento de la mortalidad (**Tabla 2**).

**Tabla 1.** Evaluación de los índices pronósticos utilizados en SMD para predicción de sobrevida y evolución a leucemia.

Índice	Grupo de riesgo	N	Sobrevida (meses)	Valor de p	Evol. a LMA (meses)	Valor de p
IPSS n=376	Bajo	157	105	< 0.001	116	< 0.001
	Int-1	148	44		31	
	Int-2	48	17		9	
	Alto	23	13		4	
IPSS-R n=373	Muy Bajo	110	105	< 0.001	116	< 0.001
	Bajo	151	NA		NA	
	Intermedio	41	69		12	
	Alto	40	17		10	
	Muy Alto	31	12		9	

WPSS-R n=326	Muy Bajo	25	105	< 0.001	116	< 0.001
	Bajo	142	NA		NA	
	Intermedio	74	35		32	
	Alto	63	18		12	
	Muy Alto	22	15		8	
MD Anderson n=442	Bajo	103	NA	< 0.001	NA	< 0.001
	Int-1	175	105		116	
	Int-2	84	30		11	
	Alto	80	12		9	
IC Charlson n=528	0	262	77	< 0.001		
	1	114	47			
	2	82	34			
	3	45	23			
	≥ 4	25	24			

NA: No alcanzada; LMA: Leucemia mieloide aguda; IC: Índice de comorbilidades

**Tabla 2.** Impacto de la comorbilidad en la sobrevida y el estado funcional (PS)

	n: ptes	Charlson 0	Charlson 1-2	Charlson ≥ 2	p
P Status 0	288	116	130	42	0.001
P status 1	226	68	112	46	
P status ≥ 2	84	10	35	39	
Mortalidad	621	43.5 %	48.1 %	60.7%	0.01
IPSS RB	215	19.4 %	29.7 %	46.4 %	0.001
IPSS Int-1	202	49.4 %	53.0 %	66.6 %	
IPSS Int-2	61	65.6 %	81.8 %	71.4 %	
IPSS RA	21	71.4 %	71.4 %	NE	

NE: No evaluable

El aumento de la comorbilidad empeora el pronóstico de los SMD de bajo riesgo, como se observa en la tabla, mientras que pierde su efecto en los SMD de riesgo alto (IPSS int-2 y RA), donde la mortalidad está dada fundamentalmente por complicaciones asociadas al SMD. Las dos comorbilidades evaluadas en el Charlson que se asociaron con incremento

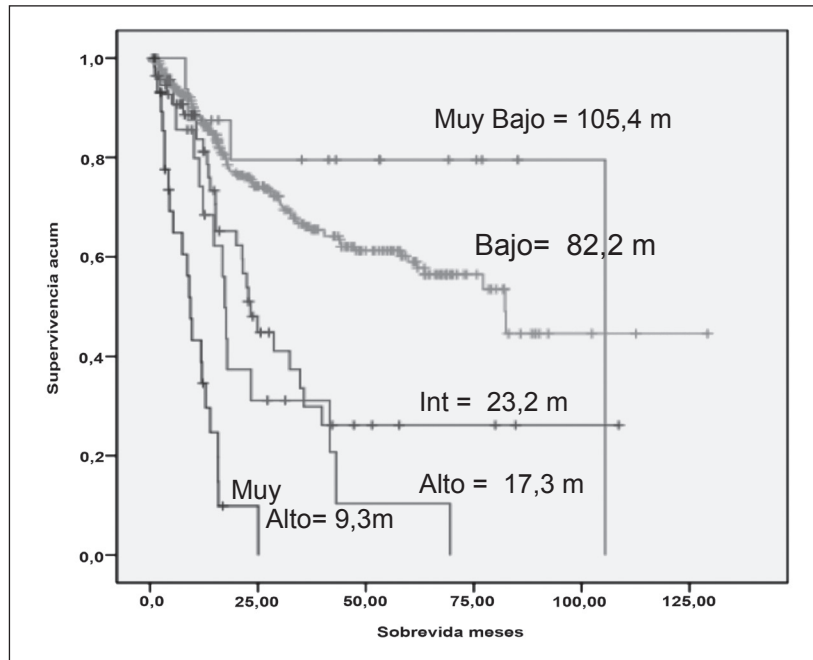
de la mortalidad en SMD fueron la presencia de insuficiencia cardíaca y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con una  $p= 0.0001$  y  $0.03$  respectivamente.

Las causas de mortalidad fueron: evolución a LMA: 37.1%, complicaciones de SMD secundarias a citopenias: 42%, comorbilidad: 17.6%, y otras causas:

3%. Dentro de la mortalidad asociada con la comorbilidad, las más prevalentes fueron: neoplasia: 35%, insuficiencia cardíaca: 35%, EPOC: 16.1%, neurológicas: 9.6% y hepáticas: 3%. De las varia-

bles pronósticas asociadas a la enfermedad, el índice de riesgo según el estudio citogenético mostró tener un impacto significativo en la sobrevida con una  $p < 0.001$ , como se muestra en el **Gráfico 1**.

**Gráfico 1.** Impacto en la sobrevida según el índice de riesgo citogenético del IPSS-R



La distribución según grupos de riesgo mostró un riesgo muy bajo (-Y, del 11q): 4%, riesgo bajo (citogenético normal, del 5q, del 20q, doble (incluye 5q-)): 73 %, riesgo intermedio (del 7q-, +8, +19, 1(17q), otro simple, otro doble): 12%, riesgo alto (-7, inv3, doble incluyendo -7, del 7q, compleja con 3 alteraciones): 5%, riesgo muy alto (compleja > 3): 6% de los pacientes. Los SMDs presentan un 40% de alteraciones de riesgo intermedio y alto según puntaje citogenético del IPSS, la prevalencia en SMDs de riesgo citogenético muy alto fue de 24.5% versus 4.4% en SMDp ( $p < 0.001$ ). En la experiencia de nuestro registro publicada por Belli<sup>(6)</sup>, las alteraciones citogenéticas más frecuentes en SMDp fueron: -Y, 5q-, -7/7q- y +8. Se observó una mayor frecuencia de pérdidas totales o parciales (49%). Los cariotipos agrupados según el IPSS (83% bajo, 8% intermedio y 7% pobre) mostraron diferencias significativas para predecir sobrevida ( $p = 0.0175$ ). Además, se observó que el porcentaje de cariotipos anormales aumenta según el riesgo de los subtipos OMS y FAB. El 56% de los 25 pacientes con SMDs mostraron cariotipos alterados, incluyendo 24% de

cariotipos complejos (CC). Las aberraciones citogenéticas más frecuentes fueron la -5/5q- y -7/7q-. Se observó una mayor frecuencia de pérdidas totales o parciales (47%) y un aumento en el número de translocaciones (17%). Aunque los cariotipos no se asociaron con tratamiento previo, los pacientes con antecedentes oncohematológicos presentaron  $\geq 2$  alteraciones. La presencia de cariotipos monosomales (MK) con presencia de 2 ó más monosomías autosómicas o una monosomía simple asociada a otras alteraciones estructurales constituye un marcador pronóstico de alto riesgo, la mediana de sobrevida según el IPSS-MK fue de 48, 29, 18 y 13 meses para los grupos de riesgo bueno/muy bueno, intermedio, alto y muy alto respectivamente con una  $p < 0.001$ <sup>(7)</sup>.

La severidad de la citopenia mostró tener un pronóstico desfavorable en la sobrevida, la estratificación según el nivel de hemoglobina: <8 (22 %), de 8-<10 gr/dL (32%) y  $\geq 10$  gr/dL (46 %), mostró tener un impacto desfavorable en la sobrevida media de los pacientes, siendo de 17, 37 y 82 meses respectivamente con una  $p < 0.001$ . De manera similar, la

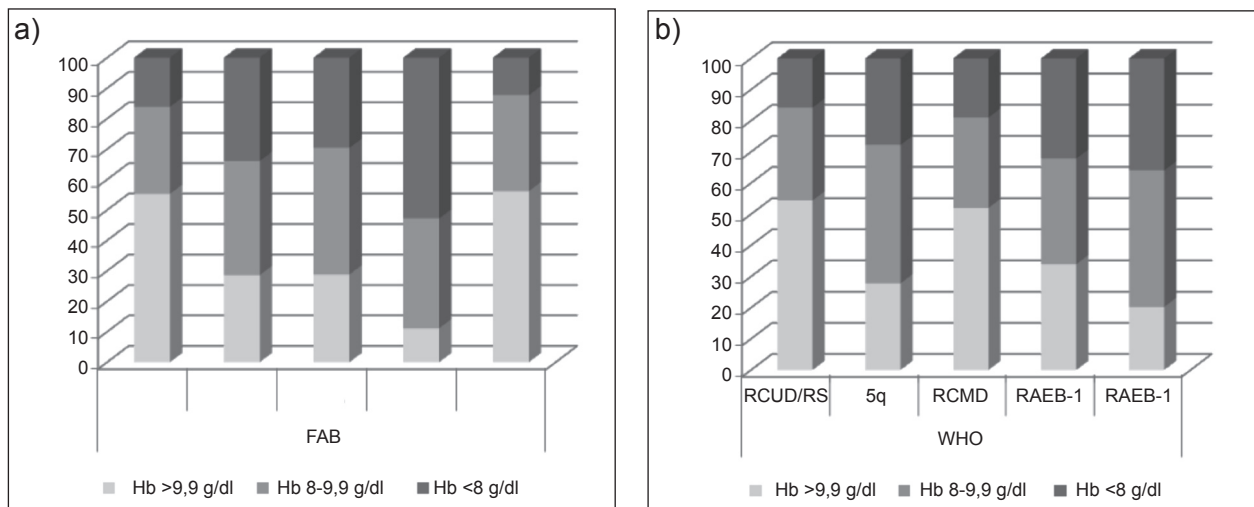
severidad de la neutropenia  $< 800$  o  $> 800$  neutrófilos/mL tuvo una sobrevida de 18 y 77 meses ( $p < 0.001$ ) y la trombocitopenia  $\leq 50.000$ , entre 50.000 y 100.000 y  $> 100.000$ /mL mostró una sobrevida de 15, 35 meses y no alcanzada para cada uno de los grupos respectivamente, con una  $p < 0.001$ .

El incremento de blastos en médula ósea ha mostrado tener un impacto pronóstico sobre la evolución a leucemia y la sobrevida global en la mayoría de los trabajos, en nuestro registro la estratificación según blastos 0-2 %, 3-4 %, 5-9 % y  $\geq 10$  % se encontró en 63%, 9%, 15% y 13% de los pacientes y tuvo una sobrevida de 82, 43, 16 y 13 meses respectivamente,

con una  $p < 0.001$ .

La media de sobrevida de los SMD con requerimiento transfusional fue de 32 meses versus 111 meses para los pacientes sin soporte transfusional ( $p < 0.001$ ). El porcentaje de pacientes que presentan hemoglobina  $< 8$  gr/dL se incrementa a medida que avanza el estadio de la enfermedad, desde un 16 % para la AR llegando a un 53% para el AREB-T según la clasificación FAB. El mismo incremento se observa en la clasificación de la WHO donde encontramos un 16 % de casos en pacientes con citopenia refractaria unilínea hasta un 36% en el AREB-2 (Figura 1)<sup>(8)</sup>.

**Figura 1.** Niveles de hemoglobina según los diferentes subtipos de SMD de la clasificación FAB y WHO.



a) FAB: RA: anemia refractaria; RARS: anemia refractaria con sideroblastos en anillo; RAEB: RA con exceso de blastos, RAEB-T: RA con exceso de blastos en transformación y CMML: leucemia mielomonocítica crónica.

b) Subtipos WHO: RA: anemia refractaria; RARS: anemia refractaria con sideroblastos en anillo, RCUD: citopenia refractaria con displasia unilínea; RCMD: RC con displasia multilineaje con o sin sideroblastos en anillo; síndrome 5q-; RAEB-1, y RAEB-2.

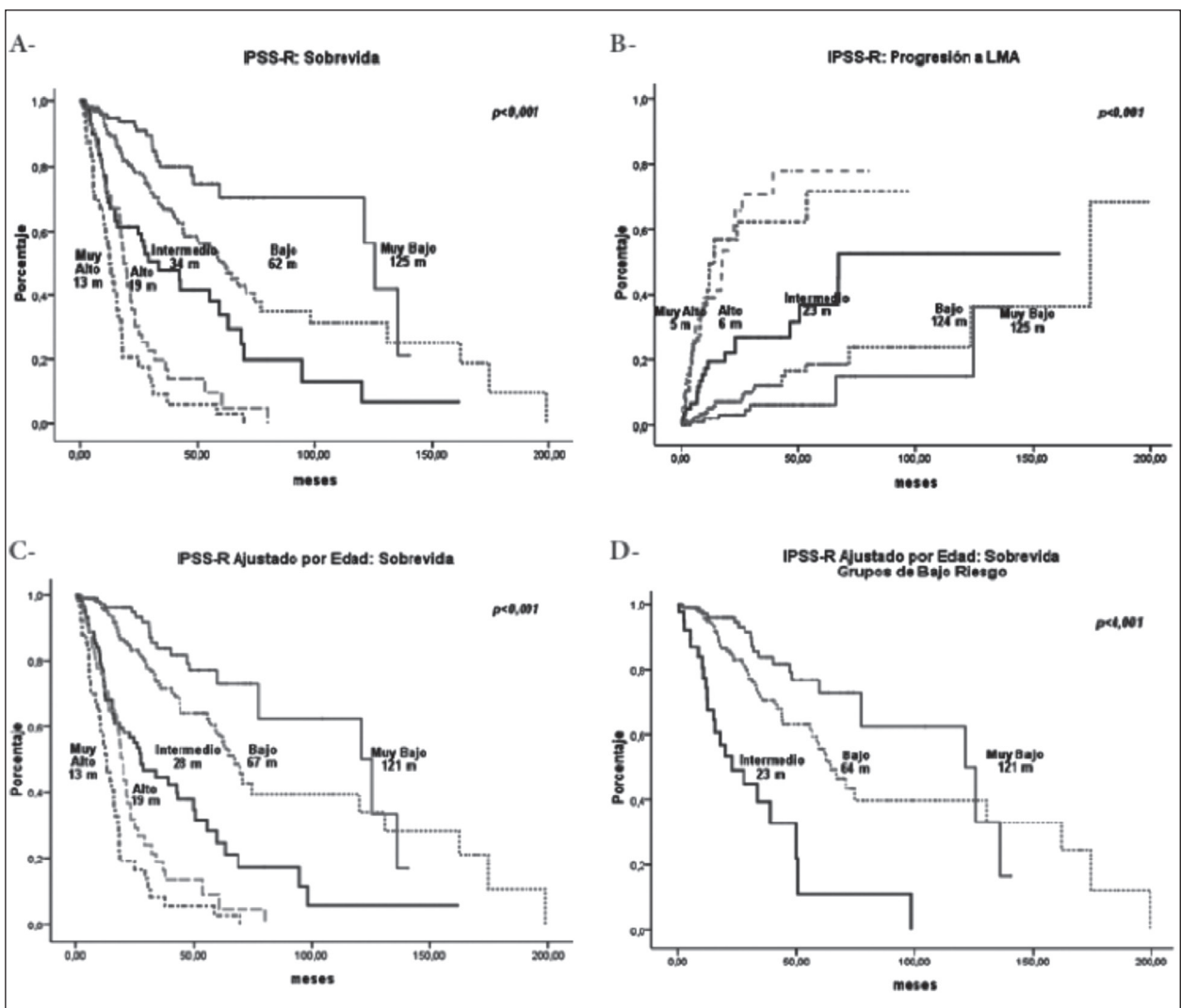
La utilización de los índices pronósticos como el IPSS, WPSS, IPSS-R y MD Anderson permitieron estratificar en forma significativa a los SMD en diferentes categorías de riesgo de mortalidad. El índice IPSS fue el más utilizado hasta la aparición del IPSS-R<sup>(9)</sup> que mejoró la predicción al categorizar mejor la severidad de la citopenia, el índice de riesgo citogenético y el porcentaje de blastos en médula ósea, esto permitió redistribuir a pacientes del IPSS intermedio-1 e intermedio-2 en grupos de riesgo IPSS-R intermedio, alto y muy alto como se muestra en la **Tabla 3**<sup>(10)</sup>. Un aspecto importante en la selección del índice más apropiado para utilizar, además de considerar su poder predictivo, es su capacidad para poder ser calculado en forma efectiva en la po-

blación con SMD. De los 4 índices utilizados, el que mostró más dificultad para incluir a los pacientes del registro dentro de una clasificación pronóstica fue el WPSS, ya que un 27.4% de los pacientes debieron ser excluidos por tener criterios de LMMC, LMA y SMDs. El índice de MD Anderson es el único que incorpora en su riesgo aspectos relacionados con el paciente como son la edad y el PS, mostró tener una buena predicción de sobrevida para cada uno de los riesgos pronósticos, pero la predicción de evolución a leucemia resultó inferior al IPSS-R. En el **Gráfico 2**<sup>(10)</sup>, se muestran las curvas de sobrevida y evolución a leucemia del índice IPSS-R, y las ajustadas por edad y grupo de bajo riesgo.

**Tabla 3.** Redistribución de los pacientes con respecto a las categorías de riesgo según score IPSS y IPSS-R

Índices Pronósticos	IPSS-R					Total
	Muy bajo	Bajo	Intermedio	Alto	Muy alto	
<b>IPSS</b>						
Bajo	88 (85%)	89 (43%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	178 (35%)
Intermedio-1	16 (15%)	119 (57%)	62 (83%)	17 (24%)	0 (0%)	214 (42%)
Intermedio-2	0 (0%)	1 (1%)	11 (15%)	47 (66%)	22 (42%)	81 (16%)
Alto	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	7 (10%)	30 (58%)	38 (7%)
<b>Total</b>	104 (100%)	209 (100%)	75 (100%)	71 (100%)	52 (100%)	511

**Gráfico 2.** Relevancia pronóstica de los grupos de riesgo de acuerdo al IPSS-R en pacientes con SMD de novo en Argentina. Curvas según Kaplan Meier para A: supervivencia de acuerdo a IPSS-R; B: progresión a leucemia mieloide aguda (LMA); C: supervivencia de acuerdo a IPSS-R ajustado por edad para la población general y D: para los subgrupos de riesgo muy bajo y bajo





La mayoría de los índices tiene una alta predicción de sobrevida para los grupos de alto riesgo, sin embargo resulta complejo establecer el pronóstico en el subgrupo de SMDp de riesgo bajo (IPSS de riesgo bajo e intermedio-1). Para esta población de pacientes de nuestro registro, el índice de IPSS-R tuvo una predicción significativamente mejor de la sobrevida global y la evolución a leucemia en comparación al índice WPSS y MD Anderson, por lo que es el índice pronóstico que demostró ser más útil en la actualidad para nuestro registro<sup>(11)</sup>.

Se debió realizar tratamiento en 78% de los pacientes con SMD del registro, se consideró en este grupo a los que requieren soporte transfusional con glóbulos rojos y/o plaquetas, uso de eritropoyetina, factores estimulantes de colonias granulocíticas o agentes trombopoyéticos, terapia quelante, tratamiento con agentes hipometilantes, trasplante de médula ósea y otros tratamientos que incluyen diferentes esquemas de quimioterapia, agentes inmunomoduladores como lenalidomida o talidomida.

La necesidad de realizar tratamiento aumenta a medida que la enfermedad progresa, en un análisis ajustado según el índice de IPSS-R, se demostró que requirieron tratamiento el 48%, 82%, 94 % y 100% de los pacientes de riesgo muy bajo, bajo, intermedio y alto/muy alto respectivamente ( $p=0.001$ ).

El soporte transfusional con glóbulos rojos se incrementa a medida que desciende el nivel de hemoglobina, la tasa de transfusión fue de 82%, 60% y 21% cuando la hemoglobina al diagnóstico era  $< 8$ , entre 8-10 y  $> 10$  gr/dL. De manera similar, la tasa de transfusión de plaquetas se incrementa a medida que desciende el recuento plaquetario, siendo de 8%, 20% y 61% para niveles de plaquetas  $> 100.000$ , entre 50.000-100.000 y  $< 50.000$  mm<sup>3</sup> ( $p< 0.001$ ). En el manejo de la anemia de los SMD, la tasa de uso de eritropoyetina se incrementa cuando disminuye el nivel de hemoglobina, siendo del 58.4% con valores de  $< 10$  gr/dL versus 30% con niveles  $> 10$  gr/dL ( $p<0.001$ ). El tratamiento con drogas quelantes de hierro se utilizó en el 4,4% de los SMD, mayoritariamente en los pacientes con niveles de hemoglobina  $< 10$ gr/dL.

El uso de drogas hipometilantes se incrementó en función del riesgo pronóstico del índice IPSS-R, siendo de 7.4%, 21.2%, 47.1% y 72.7% para el riesgo muy bajo, bajo, intermedio y alto ( $p<0.001$ ).

El trasplante alogénico de médula ósea es el único

tratamiento que ha demostrado ser potencialmente curativo en el SMD, sin embargo dadas las características del paciente, de manera similar a la mayoría de los registros, su utilización está reducida a un porcentaje limitado de pacientes. Se realizó trasplante de médula ósea en 36 pacientes (5.7%), la mediana de edad fue 46 años (rango: 17-60 años), sexo F/M: 17/19 ptes, autólogo 1 pte y alogénicos 35 ptes, siendo con donante relacionado 20 y con donante no relacionado 15 ptes. La sobrevida para trasplante de médula ósea fue de 46% y 39% a los 48 meses con donante relacionado y no relacionado respectivamente ( $p=ns$ ). La presencia de comorbilidades en pacientes trasplantados evaluada por el índice de Charlson fue de 73.5%, 14.7, 8.8% y 2.9% para puntajes 0, 1, 2 y 4 respectivamente. La mortalidad post-trasplante fue en 76% de los pacientes secundaria a complicaciones asociadas al trasplante y en un 24 % secundaria a recaída de la enfermedad. A lo largo de estos 8 años de trayectoria que tiene la actividad del Grupo de Estudio de Síndromes Mielodisplásicos, se ha logrado a través del registro adquirir un mayor conocimiento de nuestra realidad, en los aspectos epidemiológicos, diagnósticos, pronósticos y terapéuticos de esta enfermedad. Cabe resaltar que, si bien los datos obtenidos son similares y reproducen los que se presentan en otros registros, aún el grupo tiene el desafío de crecer y lograr una participación más amplia y representativa de nuestro país. Se seguirá trabajando en la confección de guías de diagnóstico y tratamiento de los SMD, en la realización de trabajos de investigación y actividades académicas que permitan ampliar el conocimiento de esta enfermedad.

#### **Declaración de conflictos de interés:**

El autor declara que no posee conflictos de interés.

#### **Bibliografía**

- 1) Germing U, Strupp C, Kündgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, Gattermann N. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2004 Aug;89(8):905-10.

- 2) Altekruze SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlader N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/).
- 3) De Roos AJ, Deeg HJ, Davis S. A population-based study of survival in patients with secondary myelodysplastic syndromes (MDS): impact of type and treatment of primary cancers. *Cancer Causes Control*. 2007, Dec; 18 (10): 1199-208.
- 4) Prates MV, Arbelbide J, Fazio P, Pintos N, Milone J, Pavlovsky M, Ventriglia V, Sturich G. Estudio Piloto de Registro: Grupo de Estudio de Síndromes Mielodisplásicos (SMD) de la Sociedad Argentina de Hematología. *Hematología*. 2009, Sep-Dic:13(3):146 (abstract).
- 5) Gonzalez J, Flores MG, Arbelbide J, Iastrebner M, Nucifora E, Enrico A, Prates MV, Rosenhain M, Korenblitt L, Crisp R, Alfonso G, Basquiera A, Martin C, Santos I, Barcala V, Belli C. Epidemiological and prognosis factors from the Argentinean MDS Registry. Abstract 2015. *Leukemia Research* 39 S1 (2015) S151.
- 6) Belli C, Benasayag S, Gallino M, Correa W, Irene B. Larripa I. La presencia del alelo -308 A del TNF $\alpha$  se asocia con anemia y plaquetopenia en pacientes con Síndromes Mielodisplásicos. *Hematología*, Vol. 14 N° 3: 91-102. Septiembre-Diciembre, 2010.
- 7) Belli CB, Bestach Y, Correa WA, Sakamoto F, Flores MG, Rivas MM, Campestri R, Bengió R, Larripa I. Prognostic relevance of cytogenetic systems in myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2012 Aug;53(8):1640-2.
- 8) Enrico A, Flores MG, Kornbliht L, Nucifora E, Bestach Y, Larripa I, Belli C. Book: Anemia: Prevalence, Risk Factors and Management Strategies: Chapter: Anemia in Myelodysplastic Syndromes. 2014.
- 9) Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G y col. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12): 2454-2465.
- 10) Belli CB, Bestach Y, Prates MV, Sakamoto F, Alfonso G, Rosenhain M, Narbaitz M, Gonzalez J, Bengió R, Irene B Larripa I. Aplicación del Sistema Pronóstico Internacional revisado (IPSS-R) en 511 pacientes con Síndromes Mielodisplásicos de población Argentina. *Hematología*, Vol.18 N° 1:Enero - Abril 2014.
- 11) Arberbide J, Narvaitz M, Garcia Rivello H, De Dios M, Martin C, Novoa V, Barcala V, Pardo L, Rosenhain M, Correa W. Utilidad de los scores pronósticos en la evaluación de los Síndromes Mielodisplásicos de bajo riesgo según el IPSS (Riesgo Bajo y Intermedio-1). Comunicación Oral XXII Congreso Argentino de Hematología 2015.