

Mielodisplasia en la infancia: conceptos, clasificaciones y experiencias del Grupo Cooperativo Brasileiro

Pediatric Myelodysplastic Syndrome:
concepts, classification and experience
from a cooperative group. Brazilian experience

Lopes LF¹

¹Coordinador del Grupo Cooperativo Brasileiro
de Mielodisplasia en la Infancia (GCB-SMD-PED)

lf.lopes@yahoo.com



COMPLEJIDAD
DIAGNOSTICO
TERAPÉUTICO
EN SÍNDROMES
MIELODISPLÁSICOS
PEDIÁTRICOS

HEMATOLOGÍA

Volumen • 20

Número Extraordinario: 79 - 81

I Jornada Latinoamericana de la SAH:
Agosto 2016

Palabras clave: Mielodisplasia en infancia,
MDS en niños,
clasificaciones en mielodisplasia en pediatría.

Keywords: Myelodysplastic Syndrome,
Myelodysplastic Syndrome in the Childhood,
Classification in Myelodysplastic Syndrome.

El término pre-leucemia fue introducido por Block y colaboradores en 1953 para describir un grupo de pacientes adultos con desórdenes hematológicos poco definidos y de cronicidad variable que evolucionaban a leucemias agudas. Hacia fines de los años 50 se comenzó a prestar atención a las leucemias que eran diagnosticadas como leucemias mieloides agudas (LMA) por la proliferación de blastos en la médula ósea, pero que no evolucionaban rápidamente. Se comenzó a reconocer también las mismas alteraciones morfológicas en ciertas formas de anemia refractaria. A este subgrupo de anemias refractarias se le dio el nombre de anemia sideroblás-

tica idiopática adquirida (Aisa). Las primeras descripciones de Aisa fueron en pacientes que fallecían por evolución a leucemias agudas. Hoy sabemos que los pacientes de este subgrupo evolucionaron no solamente hacia LMA sino también hacia leucemias mixtas, linfoblásticas y no-linfoblásticas, sugiriendo una alteración genética en la célula pluripotencial primitiva, asimismo cuando experimentaban alteraciones iniciales precoces en el linaje eritroide.

A principios de los años 70, Linman y colaboradores, a partir de la observación de pacientes con leucemia mielomonocítica crónica, describieron el término pre-leucemia por encontrar pacientes con anemia

que no tenían evidencias de deficiencia nutricional y que se presentaban refractarios al tratamiento con hierro. La médula ósea mostraba menos de 5% de blastos y la clave para la definición de pre-leucemia fue la presencia de alteraciones displásicas. En los años 70 Dreyfus y colaboradores describieron la anemia refractaria con exceso de mieloblastos como una condición con la que era factible vivir varios años sin evolucionar necesariamente hacia leucemia aguda y enfatizaron el hallazgo de anomalías en los linajes hematopoyéticos.

Es revelador que desde 1976, muchas propuestas fueron publicadas sistemáticamente con el objetivo de uniformar la terminología, comprensión fisiopatológica, caracterización (epidemiológica, genética, clínica) y estratificación terapéutica de este grupo de enfermedades, siempre con base en datos cito-histológicos. En 1982, el grupo FAB estableció los criterios diagnósticos para SMD que fueron reformulados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en algunas versiones posteriores, pero en casi todas las revisiones basando las definiciones en estrictas características morfológicas de sangre periférica y médula ósea. Solamente en el año actual (2016) la nueva clasificación tiene en cuenta los hallazgos citogenéticos y moleculares.

Hasta 1982 varias terminologías fueron usadas como tentativa de englobamiento de ese conjunto heterogéneo de desórdenes medulares (en la mayoría de ellas con estado pre-leucémico), entonces el grupo FAB (The French-American-British Cooperative Group) en 1982, basado en informes de laboratorio más específicos y detallados, reconocía el término síndrome mielodisplásico (SMD) para definir este conjunto heterogéneo de situaciones, tales como RA (anemia refractaria), RARS (anemia refractaria con sideroblastos en anillo), RAEB (anemia refractaria con exceso de blastos), RAEB-T (anemia refractaria con exceso de blastos en transformación) y LMMoC (leucemia mielomonocítica crónica).

Estos subtipos fueron agrupados de forma arbitraria de acuerdo con una construcción cuantitativa de los hallazgos. Tales criterios inicialmente fueron hechos a partir del porcentaje de blastos de la médula ósea. En pediatría también fue adoptada la clasificación FAB en el inicio de los años 80 y el número de casos pediátricos publicados en el período de 1984 a 1992 era bastante pequeño. La mayoría de los autores publicaba de 1 a 5 casos. En 17 publicaciones,

solamente 6 autores incluían más de 10 casos en períodos de análisis bastante grandes, dato que sugería la rareza de las SMD en la infancia.

Se aplica mejor esa clasificación a los SMD que ocurren sin causa determinada, llamados SMD primarios o SMD “de novo”. Los SMD secundarios, también denominados SMD relacionados a terapéutica (SMD-t), son de clasificación más difícil y resultan de la exposición a agentes conocidos por ser mielotóxicos, como radioterapia y quimioterapia.

En 1992, Hann (Inglaterra), Gardener & Hass (Austria) y en 1993 Shwartz & Cohen (EUA) y Altman (EUA) propusieron diferentes clasificaciones para SMD pediátricos, sin embargo ninguna de ellas fue empleada más allá de los servicios en que fueron creadas.

Bader-Meunier en 1996 publicaron un estudio multicéntrico francés con 49 pacientes en la fase etaria pediátrica, portadores de síndromes mielodisplásicos. En ese estudio figura la propuesta de clasificación subdividida en: Grupo 1 (SMD secundario), Grupo 2 (SMD asociado a las anomalías constitucionales) y Grupo 3 (SMD primarios). Se hizo la clasificación del grupo 3 siguiendo la recomendación del grupo FAB.

Rosati y colaboradores en 1996 propusieron para adultos el término citopenia refractaria con displasia multilineaje (CRDM) para caracterizar a un grupo de pacientes que presentaban displasia hematológica multilineaje, con un número de blastos en la sangre periférica y en la médula ósea insuficiente para que el grupo FAB los caracterizara como AREB. Esos pacientes también presentaban bajo porcentaje de monocitos como para que fueran diagnosticados como LMMC. Fueron clasificados como portadores de desórdenes mielodisplásicos inclasificables semejantes al subtipo AREB. Algunos pediatras hematólogos pasaron a utilizar este nuevo término también en niños.

En 1999, el grupo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reclasificó los SMD y excluyó la AREB-t. Esa modificación se adoptó en virtud de la disminución del 30% al 20% de blastos en médula ósea y sangre periférica para diagnosticar la LMA. En pediatría el subtipo RAEB-t fue sin embargo mantenido.

En un estudio realizado con pacientes registrados en el Departamento de Hematología y Oncología del Hospital for Sick Children, University of Toronto,

Toronto, Canadá, Mandel y colaboradores en 2002 proponen una clasificación pediátrica denominada "Clasificación CCC" (categoría, citología y citogenética), en la cual fueron utilizadas tres características principales: categoría de origen "de novo", secundarias y/o asociadas a anomalías constitucionales, criterios citológicos, con evidencia o no de displasia, y criterios citogenéticos. Esta clasificación no fue muy empleada por otros centros, probablemente porque no todos los centros tenían en su rutina la citogenética.

HASLE en 2003 publicó una propuesta de clasificación pediátrica para SMD y enfermedad mieloproliferativa con base en la clasificación de la OMS de 2001. En consenso fueron determinados algunos criterios mínimos para el diagnóstico de los SMD en la infancia y con eso fue propuesta una que incluía la enfermedad mieloproliferativa/mielodisplásica y el síndrome de Down.

Enfermedad Mielodisplásica/Mieloproliferativa

- Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ)
- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), solamente para secundarias.
- Leucemia mieloide crónica - BCR/ABL negativa (LMC Ph-)

Enfermedad en portadores de síndrome de Down

- Mielopoyesis anormal transitoria (MAT)
- Leucemia mieloide

Síndromes Mielodisplásicos

- Citopenia refractaria (CR): sangre periférica con < 2% blastos, médula ósea con < 5% de blastos.
- Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB): sangre periférica con 2% a 19% de blastos, médula ósea con 5% a 19% de blastos.
- AREB en transformación (AREB-t): sangre periférica y médula ósea con 20% a 29% de blastos.

Hasle *Het. al.*, Leukemia 2003

En abril de 2016 se publicó una nueva clasificación de WHO y fue revisada la clasificación específica para el grupo pediátrico.

En el Grupo Cooperativo Brasileiro de SMD pediátrico tenemos registrados hasta mayo del 2016 un total de 551 casos sospechosos, oriundos de 126 centros brasileños. De este total 222 casos (40.03%) fueron confirmados y 258 (46.8%) fueron descartados. Los demás casos quedaron inconclusos o están aún en análisis y esperando exámenes.

En los 222 casos confirmados se utilizó la clasificación de Hasle (WHO pediátrica de 2003): 31 pacientes (14%) fueron citopenia refractaria, 98 (44.1%) RAEB, 17 (7.7%) RAEB-t, 48 (21.6%) LMMJ, 14 (6.3%) LMA secundaria a SMD y en 14 casos (6.3%) el diagnóstico fue confirmado pero no se logró una clasificación adecuada.

En todos los casos que llegaron a partir de 2014 realizamos de rutina inmunofenotipificación, citogenética, genética molecular, biopsia de médula ósea y medulograma, además de toda la batería de pruebas para exclusión de enfermedades virales o infecciosas y todo el chequeo para las anemias hereditarias o carenciales.

De los casos no SMD, 52 fueron LMA, 36 médula hipocelular, 17 enfermedades hereditarias, 18 anemia aplásica, 11 médula hiper celular, 8 LLA, 7 cuadros infecciosos que mimetizan SMD, 5 LMC y los demás con diagnósticos variados.

Desde 2013 utilizamos azacitidina como droga única hasta la realización del trasplante de médula ósea.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés.