

Diagnóstico y tratamiento del síndrome mielodisplásico hipoplásico (SMDh)

Hypoplastic Myelodisplastic syndrome: diagnosis and treatment

Cuba A¹, Macchiavello E¹, Villafañe Molina P¹.

¹Servicio de Hematología, CEMIC.

etelmac@hotmail.com

Fecha de recepción: 1/03/2014
Fecha de aprobación: 2/07/2014



CASO
CLÍNICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 19 n° 3: 276-281
Septiembre - Diciembre 2015

Palabras clave: Síndromes mielodisplásicos hipoplásicos, hipocelular, ciclosporina.

Keywords: Hypoplastic Myelodisplastic syndromes, hypocellular, cyclosporine.

Background

Myelodisplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of clonal disorders of bone marrow hematopoietic cells, characterized by ineffective hematopoiesis, dysplasia in one or more cell lines, peripheral cytopenias and a variable degree of progression to acute leukemia. The pathophysiology of MDS is varied and complex. Several studies suggest that in some types of myelodysplasia, especially those with hypocellular bone marrow examination, the presence of immune damage to hematopoietic precursors and changes in the bone marrow microenvironment would contribute to the disease development. Therefore, immunosuppressive regimens such as cyclosporine, antithymocyte globulin

and alemtuzumab or methylprednisolone have been reported as effective treatments. hMDS usually affects younger patients, with more severe thrombocytopenia and neutropenia compared with patients with normo or hypercellular myelodysplasia.

Case report

We report a case of hMDS with atypical presentation and treated with cyclosporine-A (CsA). A 65 years old male patient was referred to our Department due to hypereosinophilia. During his clinical course, platelet level decreased and eosinophils declined to normal ranges. Bone marrow biopsy was performed with no dysplastic changes. Due to further

decrease of platelet levels in spite of corticosteroid and gamma globulin therapy, plus progressive decrease in leukocyte number, a second bone marrow biopsy was performed. Hypocellular form of MDS was diagnosed and treatment with cyclosporine was started. A good partial hematological response was achieved.

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de desórdenes clonales de las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea, caracterizados por hematopoyesis inefectiva, displasia en una o más de las líneas celulares, citopenias periféricas y grado variable de progresión a leucemia aguda.

La fisiopatología de los síndromes mielodisplásicos es variada y compleja. En algunos tipos de mielodisplasia, especialmente en aquéllos que cursan con médula ósea hipocelular, se cuenta con múltiples indicios clínicos y experimentales que indicarían la presencia de daño inmunológico a los precursores hematopoyéticos y cambios en el microambiente medular que favorecerían al desarrollo de la enfermedad.

La mielodisplasia hipoplásica representa entre el 10 y el 20 % de todos los casos de SMD y se define como aquella en la que la celularidad de la médula ósea es menor al 30% en menores de 60 años o menor del 20 % en mayores de 60 años.

Los pacientes que presentan esta variante suelen ser más jóvenes, presentar plaquetopenia y neutropenia más profundas y menor porcentaje de blastos en comparación con pacientes con mielodisplasia normo o hiper celular.

En los últimos años se han reportado resultados favorables al tratamiento de esta entidad con inmunosupresores como ciclosporina, globulina antilinfocitaria y/o metilprednisolona o alemtuzumab. Los pacientes que han demostrado tener mejor respuesta al tratamiento son los jóvenes, con IPSS bajo y con HLADR15.

El valor pronóstico de la mielodisplasia hipoplásica es aún motivo de controversia, presentando mayor

Conclusion

hMDS represents a real diagnosing challenge. Atypical presentation as thrombocytopenia may occur and more than one bone marrow biopsy may be required. In our experience immunosuppressive treatment with CsA could be an effective alternative.

sobrevida global comparada con la mielodisplasia normo o hiper celular según algunos estudios, siendo esto discutido por otros autores.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 65 años de edad, sin antecedentes clínicos relevantes, fue derivado al Servicio de Hematología en diciembre del año 2012 para estudio por eosinofilia asintomática.

Al momento de la consulta presentaba hemograma normal, con fórmula leucocitaria conservada, sin eosinofilia. En los controles posteriores se detectó descenso progresivo del valor de plaquetas, alcanzando en marzo del 2013: Hto 49%, Hb 13 mg/dL, leucocitos 5600/mm³ (54% neutrófilos, 40% linfocitos, 6% monocitos, 3% eosinófilos, 1% basófilos), plaquetas 60.000/mm³, en frotis de sangre periférica se observaba morfología conservada de las tres series con macrocitos leve.

Al examen físico no presentaba adenopatías, hepatoesplenomegalia ni lesiones a nivel cutáneo.

Inicialmente se estudiaron causas secundarias de púrpura trombocitopénica inmune (PTI) como colagenopatías, síndrome antifosfolipídico, infecciones virales y neoplasias ocultas, con resultado negativo para todas ellas.

Como plan diagnóstico de enfermedad hematológica en paciente mayor de 60 años, se realizó biopsia de médula ósea con medulograma de características normales para edad y sexo, sin infiltración por células atípicas y relación mieloeritroide 1:1; tanto la serie granulocítica como la eritroide presentaban maduración conservada y la megacariocítica con leve hipoplasia y micromegacariocitos aislados (**figura 1**).

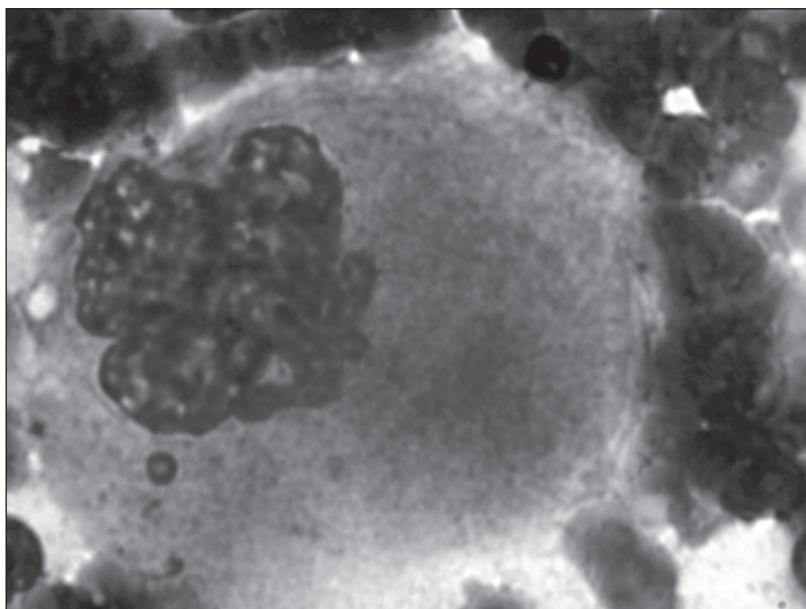


Figura 1

Debido a la alta sospecha de trombocitopenia idiopática vs citopenia refractaria con displasia unilineal, se inició tratamiento con meprednisona 1 mg/kg/día por 14 días. Ante la falta de respuesta se reali-

zó pulso de dexametasona 40 mg/día por 4 días, sin respuesta, y finalmente en el mes de abril, se indicó infusión de gammaglobulina, con control posterior de 18.000 plaquetas (**Gráfico 1**).

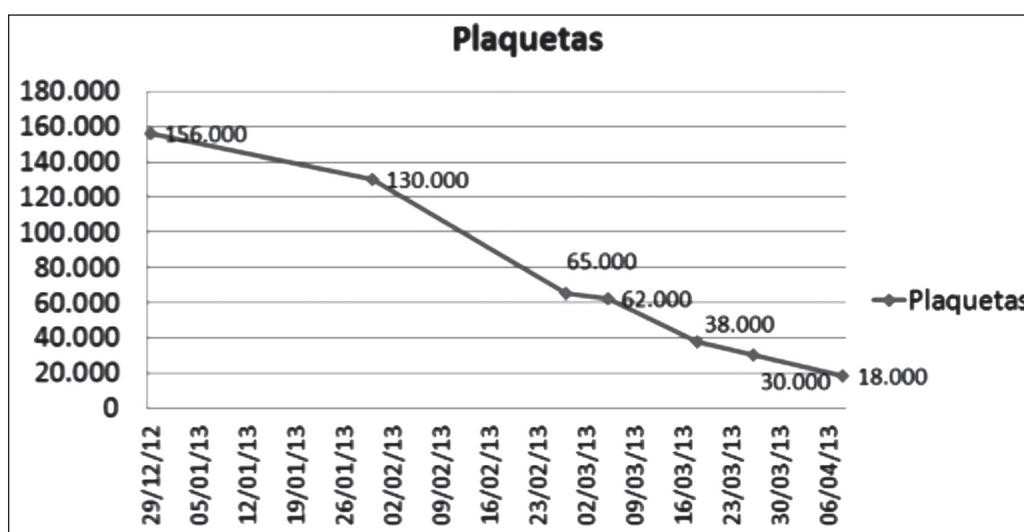


Gráfico 1

Se obtuvo en ese momento el resultado de la anatomía patológica del examen de médula ósea, donde se informó celularidad del 25%, sin infiltración, relación mieloeritroide 2:3, serie roja y granulocítica con maduración conservada, serie megacariocítica disminuída y presencia de micromegacariocitos. Linfocitos y plasmocitos maduros, dispersos, repre-

sentando menos del 10% de celularidad. Sin fibrosis ni aumento de CD 34+. Paralelamente, el paciente desarrolló leucopenia con neutropenia leve a moderada. Debido a los hallazgos histopatológicos, plaquetopenia persistente ($10.000/\text{mm}^3$) y nueva citopenia, se decidió nuevo estudio de medula ósea e inicio de eltrombopag 50 mg/día.

Se descartaron asimismo diagnósticos alternativos como leucemia a linfocitos granulares grandes (LGL) y hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). La nueva biopsia de médula ósea (25/04/2013) demostró celularidad global del 15%, con relación mielo-eritroide invertida (1:4), detención en estadios inmadu-

ros e hipogranularidad en serie granulocítica; marcada displasia con signos megaloblásticos en serie eritroide, mitosis, cariorrexis y binuclearidad, serie megacariocítica disminuída con presencia de micro-megacariocitos. Sin fibrosis ni evidencia de procesos clonales o fenotipos inmaduros. (Figuras 2, 3, 4, 5)

Figura 2

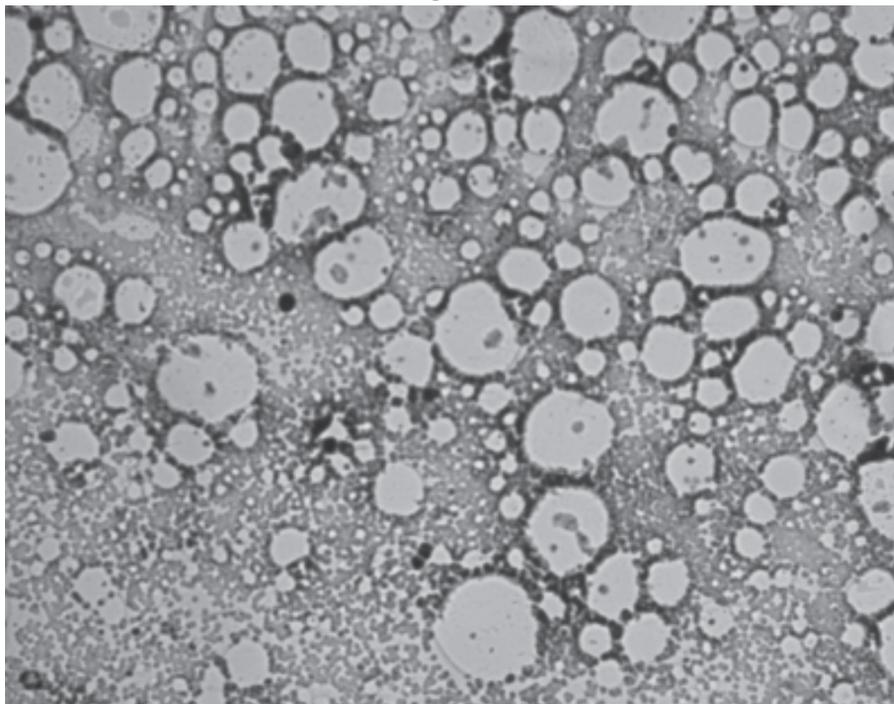


Figura 3

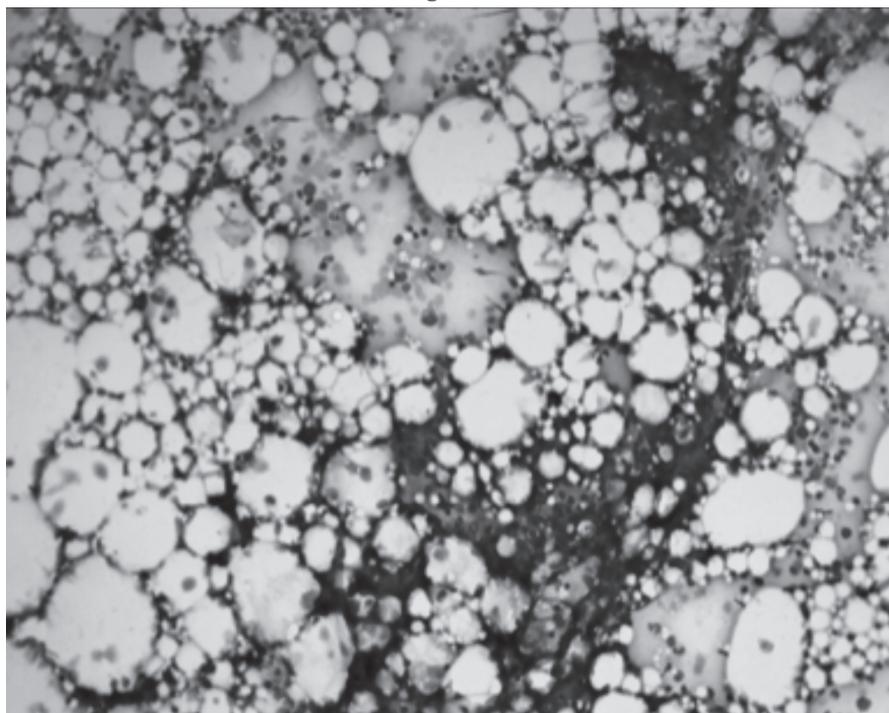
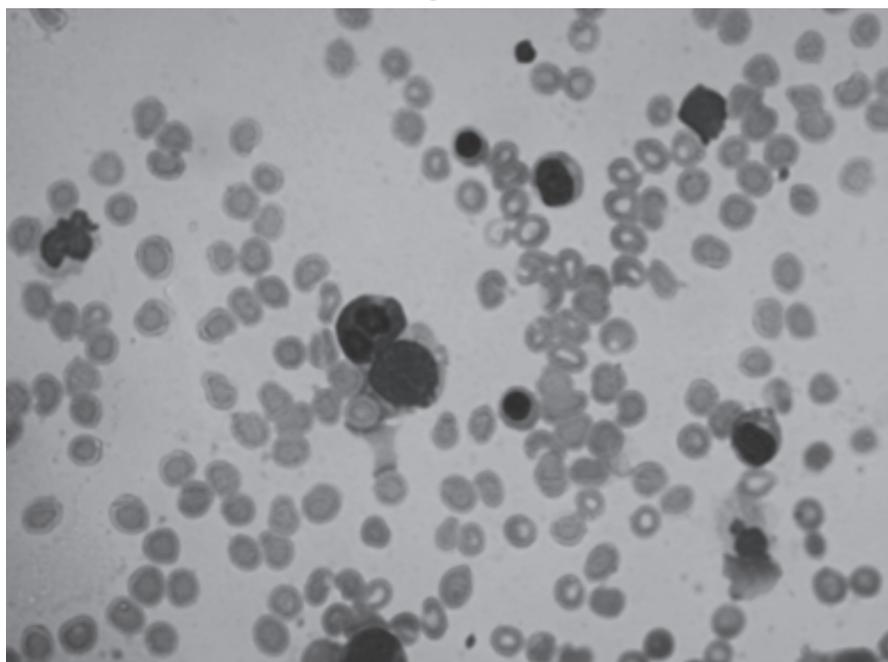
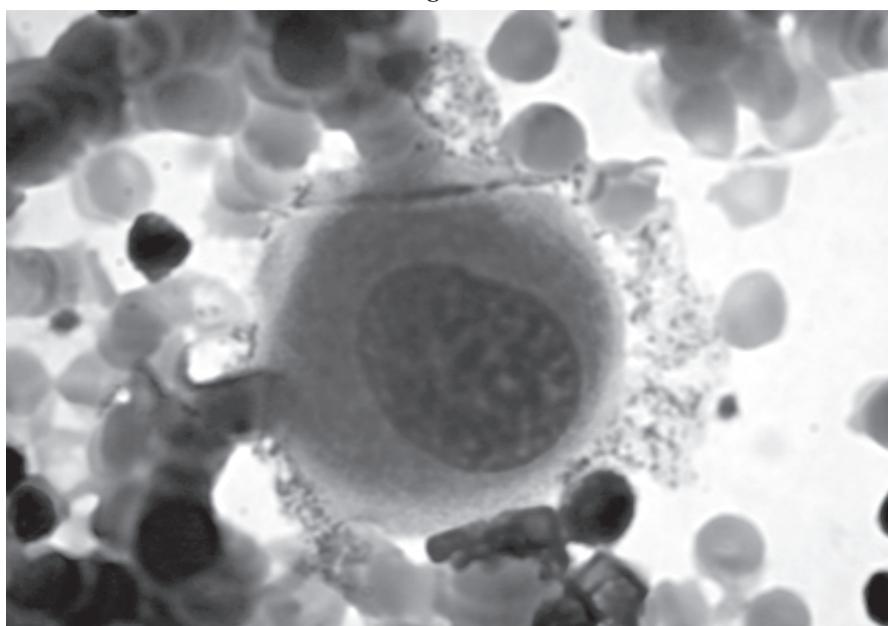


Figura 4*Figura 5*

De acuerdo a hallazgos histopatológicos compatibles con mielodisplasia hipoplásica, se inició tratamiento con ciclosporina 5mg/kg/día y G-CSF 300UI 2 veces por semana. Debido al mal estado general del paciente no se indicó globulina antilinfocitaria. Dada la edad del paciente y la falta de donantes relacionados se descartó la posibilidad de trasplante alogénico. Posteriormente desarrolló anemia pro-

gresiva y requerimiento transfusional, por lo que se inició eritropoyetina 40.000U semanales. A los 2 meses de iniciado el tratamiento el paciente se encontraba con valores estables, presentando hematocrito 30%, hemoglobina 10 g/dL, recuento de glóbulos blancos 3.000/mm³ con 50% de neutrófilos y 20.000 plaquetas/mm³, recibiendo ciclosporina 150mg cada 12 hs (dosajes entre 200-250 ng/mL en

sangre), 40.000 unidades semanales de EPO y 300 mcg semanales de G-CSF. Con resultado pendiente de HLA DR.

Discusión

Presentamos un caso clínico que demuestra la dificultad diagnóstica del SMDh en un paciente que debuta con trombocitopenia aislada y cuyo estudio de médula ósea no evidenció cambios displásicos. Una presentación poco habitual del SMDh, el cual se suele presentar en pacientes jóvenes, con anemia, trombocitopenia y neutropenia junto con cambios displásicos en médula ósea.

Esta forma de presentación es sumamente infrecuente, encontrándose en la literatura solamente descripción de casos y obligando en su momento al diagnóstico diferencial con citopenia refractaria con displasia unilineal megacariocítica que, si bien ambos pertenecen a la clasificación de síndromes mielodisplásicos, éstos difieren en su tratamiento.

Algunos autores consideran al SMDh como un subtipo de anemia aplásica ya que comparten su fisiopatología, donde el componente inmunológico cumpliría un rol fundamental, explicando la razón por la cual ambas entidades responderían al tratamiento inmunosupresor. En nuestro caso, la evolución del paciente fue favorable con el uso de ciclosporina, alcanzando buena respuesta hematológica parcial. No se pudo evaluar la respuesta a la asociación con otro inmunosupresor como globulina antilinfocitaria debido al mal estado general del paciente.

Conclusión

El examen de médula ósea en pacientes con SMD es por lo general hiper o normocelular con cambios displásicos. Sin embargo, se han reportado casos de SMD con médula ósea hipocelular y cambios displásicos en precursores hematopoyéticos como una entidad clinicopatológica separada. En los últimos años se ha llevado a cabo un número creciente de estudios que sugieren la similitud de esta patología con la anemia aplásica en cuanto a su fisiopatología y el rol de los inmunosupresores en su tratamiento. Nuestra experiencia con el uso de este tipo de tratamiento en un paciente con SMDh fue similar a la reportada en el la bibliografía.

Declaración de conflictos de interés:

Las autoras declaran no poseer conflictos de interés

Bibliografía

- 1) Malcovati L et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013 Oct 24;122(17):2943-64
- 2) Pavkovic M, Jovanovic R, Petrusavska G, Cevreska L, Stojanovic A. Immunosuppressive treatment with cyclosporin-A for a patient with hypoplastic myelodysplastic syndrome: a case report. *Prilozi*. 2011 Jul;32(1):313-21
- 3) Calado RT. Immunologic aspects of hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Semin Oncol*. 2011 Oct;38(5):667-72
- 4) Huang TC et al. Comparison of hypoplastic myelodysplastic syndrome (MDS) with normo-/hypercellular MDS by International Prognostic Scoring System, cytogenetic and genetic studies. *Leukemia*. 2008 Mar;22(3):544-50
- 5) Sloand EM. Hypocellular myelodysplasia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Apr;23(2):347-60
- 6) Weig-Gang T et al. Predicting survival of patients with hypocellular myelodysplastic syndrome: development of a disease-specific prognostic score system. *Cancer*. 2012 Sep 15;118(18):4462-70