

## Síndrome mielodisplásico en adultos jóvenes: serie de casos

Camilo Andrés García-Prada<sup>1</sup>, Humberto Martínez-Cordero<sup>2</sup>, Orlando Bonell Patiño-Escobar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna. Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias. Colombia

<sup>2</sup>Médico internista, hematólogo. Coordinador Programa Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá DC. Colombia

<sup>3</sup>Médico internista, hematólogo. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá DC. Colombia

Recibido: 27/09/2017

Aceptado: 28/02/2018

En línea: 30/04/2018

**Citar como:** García-Prada CA, Martínez-Cordero H, Patiño-Escobar OB. Síndrome mielodisplásico en adultos jóvenes: serie de casos. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2018 (Abr); 3(1): 9-11.

**Autor para correspondencia:** Camilo Andrés García-Prada. [cgarciap4@unicartagena.edu.co](mailto:cgarciap4@unicartagena.edu.co)

### Palabras clave

- ▷ Adulto joven
- ▷ Síndrome mielodisplásico
- ▷ Trasplante alogénico de médula ósea

### Resumen

Los síndromes mielodisplásicos corresponden a un grupo heterogéneo de malignidades de la célula madre hematopoyética caracterizados por producción ineficaz y displásica de la médula ósea con defectos funcionales cualitativos y cuantitativos de las tres líneas celulares que resultan en manifestaciones sistémicas como anemia, incremento del riesgo de sangrado e infección, con un riesgo variable de transformación a leucemia mieloide aguda. Se presenta con mayor frecuencia en adultos mayores con una mediana de edad al diagnóstico de 65 años. Reportamos una serie de tres casos de pacientes adultos jóvenes con un cuadro clínico caracterizado principalmente por alto requerimiento transfusional en quienes posteriormente se realizó el diagnóstico de síndrome mielodisplásico. Se ofrece tratamiento inicial con 5-azacitidina resultando en progresión a leucemia mieloide aguda en dos de ellos de forma temprana. El tercer caso se encuentra actualmente en manejo con ese esquema. En los dos primeros casos mencionados, se realizó manejo de rescate con protocolo de quimioterapia 7+3 resultando en remisión en el primero con posterior consolidación con trasplante alogénico de médula ósea teniendo una buena evolución posterior al mismo. El segundo caso resulta en recaída siendo llevado a protocolo de rescate con protocolo IDA-FLAG sin lograr remisión, falleciendo por complicaciones infecciosas.

### Keywords

- ▷ Young adult
- ▷ Myelodysplastic syndrome
- ▷ Allogeneic bone marrow transplantation

### Abstract

*Myelodysplastic syndromes comprises to a heterogeneous group of hematopoietic stem cell malignancies characterized by ineffective and dysplastic bone marrow production related to qualitative and quantitative functional defects of the three cell lines resulting in systemic manifestations such as anemia, risk of bleeding and infection, with a variable risk of transformation to acute myeloid leukemia. It occurs more frequently in older adults with a median age at diagnosis of 65 years. We report a series of 3 cases of young adult patients characterized mainly by high transfusion requirement and in whom the diagnosis of myelodysplastic syndrome was made. Initial treatment with azacitidine is offered resulting in an early progression to acute myeloid leukemia in two of them. The third case is currently under management with this scheme. In the first two cases mentioned above, salvage management was performed with 7+3 chemotherapy protocol resulting in remission in the first with subsequent consolidation with allogeneic bone marrow transplantation having a good evolution thereafter. The second case results in relapse being undergone to rescue protocol with IDA-FLAG protocol without achieving remission, dying of infectious complications.*

### Puntos destacados

- ▷ Se propone que una vez que se confirma el diagnóstico, el tratamiento es secuencial, iniciando con azacitidina a dosis bajas para posteriormente ser considerados para trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos, ya que los pacientes más jóvenes obtienen mejores resultados con esta terapia.
- ▷ El pronóstico de los pacientes que no logran este enfoque es pobre. Por esta razón, la administración de un protocolo 7+3 como inducción para lograr tempranamente la remisión y posterior trasplante de progenitores hematopoyéticos podría ser biológicamente plausible, teniendo en cuenta la rápida progresión a leucemia mieloide aguda y el pobre pronóstico que tiene esta enfermedad, aunque sin suficiente evidencia científica hasta el momento que soporte esta postura.

## Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias de linaje mieloide con historias naturales distintas pero caracterizadas por un fenotipo común de displasia con defectos funcionales cualitativos y cuantitativos de todas las líneas celulares resultando en manifestaciones sistémicas como anemia, incremento del riesgo de sangrado y de infección, además con un riesgo variable de transformación a leucemia aguda<sup>1</sup>.

Los SMD se presentan en aproximadamente 3-4 casos por cada 10<sup>5</sup> individuos en la población estadounidense, aumentando con la edad, llegando a presentar una prevalencia de 7-35 casos por 10<sup>5</sup> individuos en personas por encima de 60 años, con predominio en el grupo masculino, siendo éstas similares a las informadas en Reino Unido<sup>2</sup>.

En Colombia, un estudio<sup>3</sup> estableció que el promedio de edad de aparición entre la cohorte de 39 pacientes era de 74 años con un predominio del sexo masculino (2:1). El 43,6% de los pacientes tenían displasia multilineal (RCMD) y el 33,3% presentaban anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1 o 2, siendo la mayoría tipo 2. No se documentaron casos de pacientes jóvenes.

Se debe sospechar SMD por la presencia de citopenia en un análisis de sangre periférica, asociado a la evaluación morfológica de las células de la médula ósea (aspirado) y celularidad (biopsia), siendo un conteo de blastos en médula ósea fundamental para la evaluación de riesgos asociado a análisis citogenético<sup>1</sup>.

En este artículo, se reportan tres casos de SMD primarios en adultos jóvenes, quienes recibieron como terapia inicial quimioterapia con azacitidina, siendo llevado uno de éstos a trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos. Se hace hincapié en la importancia de un adecuado diagnóstico que permita un manejo apropiado y la continuidad con la mejor alternativa terapéutica.

## Serie de casos

Se incluyeron tres pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico, que acudieron entre junio de 2014 y septiembre de 2016 a la Unidad de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología, institución considerada como centro médico de referencia nacional con gran afluencia de pacientes de todo el territorio colombiano. Para el diagnóstico e inclusión, se utilizaron los criterios diagnósticos de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los tumores de tejidos hematopoyético y linfóide de 2008<sup>4</sup>, ya que en el momento de la atención eran los criterios aceptados, basados en los hallazgos en sangre periférica y médula ósea.

Se trata de dos mujeres y un hombre, con edades entre los 22 y 25 años de edad, con un promedio de 23,6 años, quienes presentaban como antecedente común requerimientos transfusionales sin origen claro. Uno de los casos presentaba infecciones de tejidos blandos de forma recurrente (Tabla 1).

Al diagnóstico, se reportaron como tipo de síndrome mielodisplásico, citopenia refractaria con displasia multilineal (un caso), anemia refractaria con exceso de blastos tipo I (un caso) y sideroblastos anillados con displasia multilineal (un caso). Al realizar cariotipo de los mismos, se presentan dos normales y uno complejo: 47-48XX, +5, -7, +11, DEL(11)(Q23), +20 (CP7)/46,XX(4).

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
<b>Género</b>	Femenino	Masculino	Femenino
<b>Edad diagnóstico</b>	22 años	24 años	25 años
<b>Antecedentes</b>	Requerimiento transfusional	Requerimiento transfusional, infecciones tejidos blandos recurrentes	Requerimiento transfusional
<b>Tipo</b>	Citopenia refractaria con displasia multilineal	Anemia refractaria con exceso de blastos tipo I	Sideroblastos anillados con displasia multilineal
<b>Cariotipo</b>	Normal	Normal	47-48XX, +5, -7, +11, DEL(11)(Q23), +20 (CP7)/46,XX(4)
<b>Manejo</b>	5-azacitidina (8 ciclos)	5-azacitidina (7 ciclos)	5-azacitidina
<b>Respuesta</b>	Transformación a LMA	Transformación a LMA	
<b>Rescate</b>	7+3	7+3 → IDA-FLAG	
<b>Alo TPH</b>	Sí	No	
<b>Estado actual</b>	Vivo	Fallecido	Primer ciclo 5-azacitidina

Tabla 1. Características y antecedentes de casos de SMD

El tratamiento inicial administrado a los tres pacientes fue con 5-azacitidina, presentando progresión en dos casos con transformación a leucemia mieloide aguda (LMA). El tercer paciente se continúa actualmente en manejo con azacitidina. Se prescribieron como protocolos de rescate en estos dos casos el esquema 7+3 (3 días de antraciclinas, usualmente daunorrubicina o idarrubicina, y citarabina por 7 días), siendo refractario en uno de los pacientes, motivo por el cual fue llevado a segundo ciclo de rescate con esquema IDA-FLAG (fludarabina + citarabina + idarrubicina), presentando igualmente refractariedad (58% de blastos en médula ósea), falleciendo posteriormente. En el otro caso posterior a esquema de inducción 7+3 se evidenció remisión de patología, siendo llevada a realización de trasplante alogénico de médula ósea con adecuada respuesta al mismo, sin evidencia de recaída a 36 meses.

## Discusión

La presentación de SMD antes de los 50 años es infrecuente, caracterizándose en este grupo etario por preponderancia femenina, mejor estado funcional, anemia menos grave, mejor función renal, menor infiltración blástica en la médula ósea, más casos de SMD tipo anemia refractaria (SMD AR) y SMD tipo citopenia refractaria con displasia unilineal (SMD RCUD), puntuación más baja en score MD Anderson<sup>5</sup>, similar tasa de progresión a LMA dada por 28,92% vs 22,02 en mayores de 50 años (p=0,402), identificándose que el recuento de plaquetas (p=0,003) y el porcentaje de blastos en la médula ósea (p=0,001) fueron los factores predictivos de mayor riesgo de transformación en LMA<sup>6</sup>.

Los adultos jóvenes con SMD tienen una enfermedad de alto riesgo, con mayores mieloblastos circulantes y más SMD hipoplásico. La tasa de transformación a LMA en el análisis retrospectivo realizado en los pacientes con SMD del Moffitt Cancer Center es del 37% vs 28% en pacientes mayores. No se documentaron diferencias en la respuesta a terapia hipometilante entre pacientes jóvenes y pacientes mayores en el mismo análisis. El cariotipo complejo fue la única variable

asociada fuertemente con peores resultados. Sin embargo, existe evidencia contundente del beneficio de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en cuanto a buenos resultados se refiere en pacientes jóvenes con SMD<sup>7</sup>.

Ha habido poca mejoría en la supervivencia por SMD en adolescentes y adultos jóvenes, lo que refleja diferentes características biológicas de la enfermedad; las características, resultados y la respuesta al tratamiento en esta población no están bien descritos.

El objetivo principal en el tratamiento es la cura y no la paliación. Azacitidina a dosis bajas es generalmente bien tolerada en adultos jóvenes y niños con SMD, además se evidencia su papel potencial para retrasar la progresión, lo que proporciona tiempo para la búsqueda de un donante y un entorno más favorable para TPH. Todavía es especulativa si la azacitidina, finalmente, hace bajar la tasa de recaída después de TPH. En situaciones paliativas, azacitidina puede ser considerada como una opción para aliviar la dependencia de la transfusión y/o prolongar la supervivencia<sup>8</sup>.

El trasplante alogénico de células madre es el tratamiento de elección para los jóvenes pacientes (edad ≤ 55 años) con SMD que presentan citogenética de riesgo intermedio o alto (Figura 1) que cuentan con un donante histocompatible emparentado. Para los pacientes que carecen de un donante histocompatible y presentan características citogenéticas de riesgo favorable o de menor riesgo, se puede realizar trasplante autólogo o quimioterapia<sup>7</sup>.

En el Moffitt Cancer Center, la mayoría de los adultos jóvenes (59%) fueron llevados a trasplante alogénico comparado con el 13% de los pacientes mayores, lo que mejoró significativamente la supervivencia, demostrando claramente el beneficio<sup>7</sup>.

Se describen tasas de supervivencia global (SG) en pacientes con trasplante alogénico de 55 meses en este grupo etario y de 46 meses en pacientes de

mayor edad (p=0,4), en contraste con la SG observada en pacientes no trasplantados que alcanza 31 meses en adultos jóvenes y 39 meses en grupos de mayor edad (p=0,4). En cuanto al uso de terapia con lenalidomida, se utiliza raramente debido a la escasa presencia de la mutación del5q. Algunos grupos sugieren que la mayor frecuencia de del5q en pacientes mayores está en relación con una respuesta de células T débil, lo que explicaría la baja proporción de pacientes jóvenes con SMD del5q y requerimiento de lenalidomida como terapia<sup>7</sup>.

## Bibliografía

- García-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2015 Update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2015; 90(9): 831-841.
- Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* 2011; 105(11): 1684-1692.
- Mora GE, Espinosa D, Casas C, Abello V, Solano MH. Caracterización clínica de los pacientes con síndrome mielodisplásico. *Acta Medica Colombiana.* 2016; 41: 36-41.
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009; 114(5): 937-951.
- Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, Cortes J, Shan J, Bennett JM, et al. 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.
- Marisavljevic D, Savic A, Zeremski V, Stanislavljevic N, Jelic S. Myelodysplastic syndromes in adults aged less than 50 years: incidence and clinicopathological data. *Journal of BUON: official journal of the Balkan Union of Oncology.* 2014; 19(4): 999-1005.
- Grabska J, Shah B, Reed D, Al Ali N, Padron E, Ramadan H, et al. Myelodysplastic Syndromes in Adolescent Young Adults: One Institution's Experience. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia.* 2016; 16 Suppl: S53-56.
- Cseh AM, Niemeyer CM, Yoshimi A, Catala A, Fruhwald MC, Hasle H, et al. Therapy with low-dose azacitidine for MDS in children and young adults: a retrospective analysis of the EWOG-MDS study group. *British journal of haematology.* 2016; 172(6): 930-936.

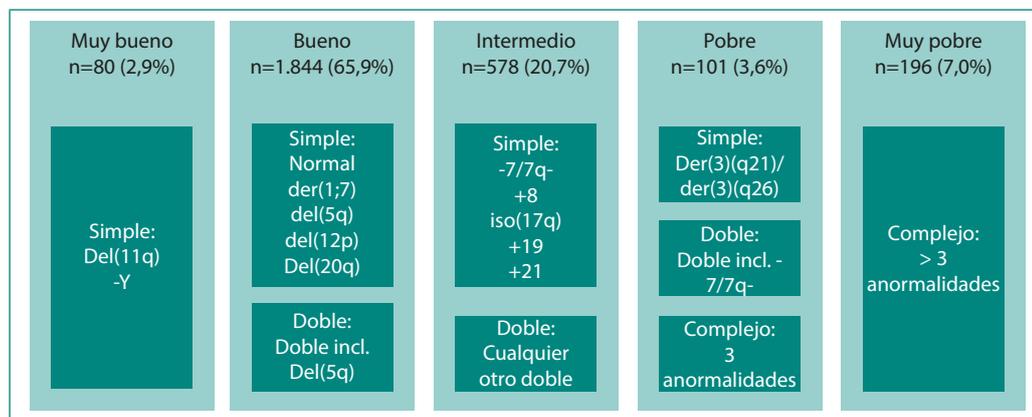


Figura 1. Clasificación citogenética del SMD