

# **SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS**

Daniela García Penagos

# DEFINICIÓN

Son un grupo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética.

Caracterizada por citopenia (s), displasia ( o anomalía morfológica) en una o más de las líneas celulares.

Hematopoyesis ineficaz y un riesgo elevado de desarrollar una leucemia mieloide aguda.

# EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de:

Procesos que son más frecuentes en varones.

Y en edades avanzadas.

De mediana edad a los 70 años.

# ETIOLOGÍA



# ETIOLOGÍA

Secundarios ( o de mal pronóstico), en un 10% existen los factores asociados.

## Adquiridos.

Alquilantes e inhibidores de topoisomerasa II

Radiaciones o tóxicos como el benzol.

## Hereditarios

Trastornos hematológicos hereditarios como la anemia de Fanconi

Síndrome de Schachmann-Diamond y Diamon Blackfan

# CLÍNICA

## Generalmente son:

- Enfermedades que comienzan con un curso clínico indolente y progresivo
- Edad avanzada.

## Aparece VCM

- Normal o aumentado, anemia progresiva que se caracteriza por ser refractaria a la mayoría de los tratamientos.

## En fases avanzadas

- Además de la anemia, existen síntomas relacionados con otras citopenias
- Infecciones derivadas de la leucopenia y trastornos de la hemostasia por la trombocitopenia.

# DIAGNÓSTICO

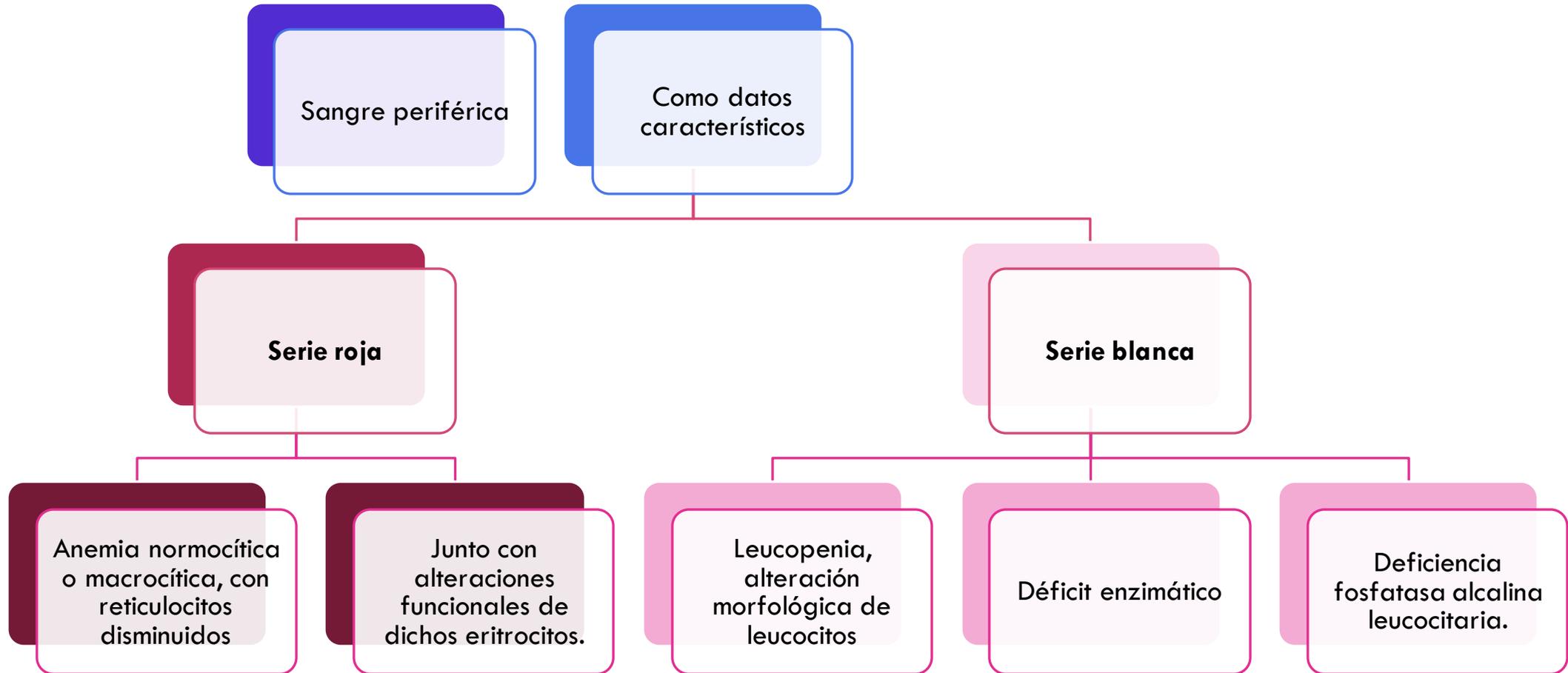
Debe sospecharse SMD en aquellos casos de anemia u otras citopenias inexplicadas que no responden al tratamiento.

También debe considerarse el diagnóstico de SMD del tipo de anemia sideroblástica

En aquellos casos en los que la anemia se acompaña de un exceso de hierro en sangre.

Y un aumento de la saturación de transferrina.

# DIAGNÓSTICO



# DIAGNÓSTICO/ MÉDULA ÓSEA



# CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS/ CLASIFICACIÓN DE LA FAB

**Anemia  
refractaria  
simple (AR)**

Se trata de  
una alteración  
en la  
biosíntesis del  
hemo.

Que afecta  
casi  
exclusivamente  
a la serie roja.  
Blastos <5%

# CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Anemia refractaria con  
sideroblastos en anillo  
(ARS)



La enfermedad se considera  
cuando existe más del 15%  
de precursores de la serie  
roja con hierro de depósito  
en forma anular alrededor  
del núcleo



Sideroblasto en anillo.



SMD más benigno, que  
afecta escasamente a otras  
series hematológicas.

# CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS



# PRONÓSTICO

La anemia refractaria con exceso de blastos, 12-15 meses

Leucemia mielomonocítica crónica inferior a un año

SMD u otras enfermedades tienen un peor pronóstico que las leucemias que surgen de novo

# PRONÓSTICO

Categorías de riesgo en función de la citogenética

Buen pronóstico

Cariotipo normal, deleción aislada del brazo largo del cromosoma 5 del 5q o 20q

Mal pronóstico

Cariotipo complejo

(> o igual 3 anomalía citogenéticas), anomalías del cr7

Pronóstico intermedio

El resto de las anomalías

# TRATAMIENTO

## Transfusiones

- Asociadas a desferroxamina, para evitar el exceso de hierro (hematíes/plaquetas)

## Respuesta a:

- La vitamina B12, a los andrógenos o esteroides

## Quimioterapia

- Tipo leucemia aguda mieloblástica.

# TIPOS DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

## Clasificación de la FAB

	Blastos SP (%)	Blastos MO (%)	Sideroblastos en anillo (%)	Displasias	Monocitos SP
FAB AR	<1	<5	<15	Sí	-
ARS	<1	<5	≥ 15	Sí	-
AREB	<5	5-20	Indiferente	Sí	-
AREBt	<5	21-30	Indiferente	Sí	-
LMMC	<5	0-20	Indiferente	Sí	≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l

Tabla 8.1. Tipos de síndromes mielodisplásicos (clasificación de la FAB)

# CLASIFICACIÓN DE LA OMS 2008



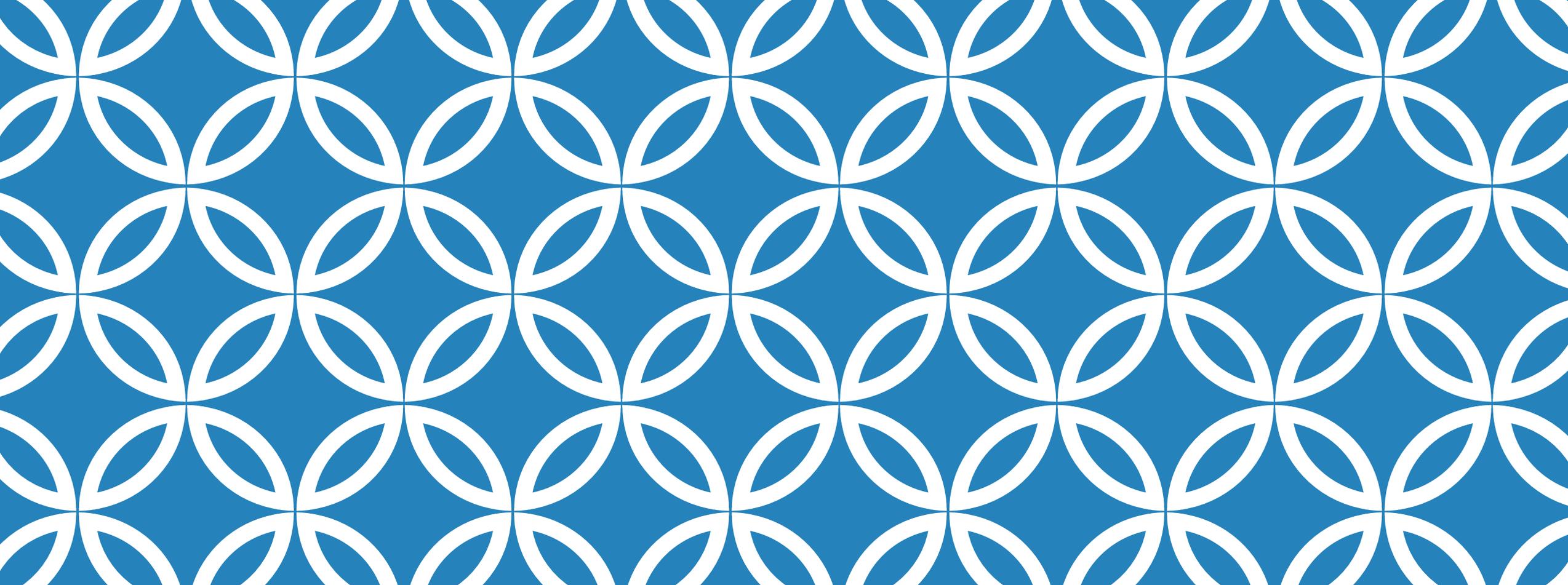
# CLASIFICACIÓN DE LA OMS 2008 HALLAZGOS EN SANGRE Y EN MÉDULA ÓSEA DE LOS SÍNDROMES

Enfermedad	Hallazgos en sangre	Hallazgos en médula ósea
Citopenias refractarias con displasia unilínaje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unicitopenia o bicitopenia</li> <li>• No blastos o &lt; 1%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Displasia unilínaje: ≥ 10% de las células mieloides</li> <li>• &lt; 5% blastos</li> <li>• &lt; 15% sideroblastos anillados</li> </ul>
Anemia refractaria con sideroblastos anillados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia</li> <li>• No blastos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 15% sideroblastos anillados</li> <li>• Displasia solo eritroide</li> <li>• &lt; 5% blastos</li> </ul>
Citopenias refractarias con displasia multilineaje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citopenia(s)</li> <li>• No blastos o &lt; 1%</li> <li>• No bastones de Auer</li> <li>• Monocitos &lt; 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Displasia ≥ 10% de las células de ≥ 2 linajes mieloides</li> <li>• &lt; 5% blastos</li> <li>• No bastones de Auer</li> <li>• ± 15% sideroblastos anillados</li> </ul>
Anemia refractarias con exceso de blastos-1 (AREB-1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citopenia(s)</li> <li>• Blastos &lt; 5%</li> <li>• No bastones de Auer</li> <li>• Monocitos &lt; 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Displasia unilínaje o multilineaje</li> <li>• 5-9% blastos</li> <li>• No bastones de Auer</li> </ul>

# CLASIFICACIÓN DE LA OMS 2008 HALLAZGOS EN SANGRE Y EN MÉDULA ÓSEA DE LOS SÍNDROMES

Anemia refractaria con exceso de blastos-2 (AREB-2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citopenia(s)</li> <li>• Blastos 5-19%</li> <li>• Bastones de Auer±</li> <li>• Monocitos &lt; 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Displasia unilínea o multilineal</li> <li>• 10-19% blastos</li> <li>• Bastones de Auer±</li> </ul>
Síndrome mielodisplásico clasificable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citopenias</li> <li>• ≤ 1% blastos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Displasia &lt; 10% de las células de ≥ 1 líneas mieloides</li> <li>• Anomalía citogenética representativa para diagnóstico de SMD</li> <li>• &lt; 5% blastos</li> </ul>
Síndrome mielodisplásico asociado a del(5q-)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia</li> <li>• Recuento de plaquetas normal o incrementado</li> <li>• No blastos o &lt; 1%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Megacariocitos hipolobulados normales o incrementados</li> <li>• &lt; 5% blastos</li> <li>• del(5q-) en ausencia de otras anomalías citogenéticas</li> <li>• No bastones de Auer</li> </ul>

**Tabla 8.2.** Hallazgos en sangre y en médula ósea de los síndromes mielodisplásicos (clasificación de la OMS, 2008)

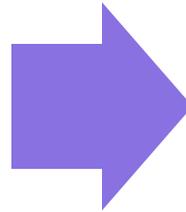


# **SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS**

Hematología

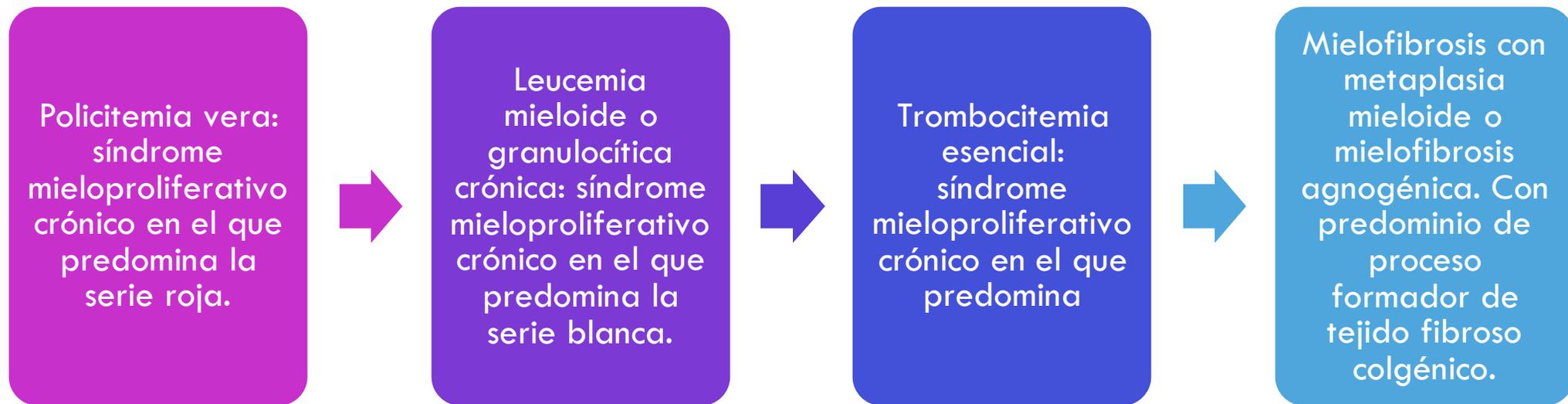
# CONCEPTO

Se denomina así a aquellas panmielopatías clonales en las que la mutación de la célula germinal pluripotencial tiene como característica la proliferación excesiva.

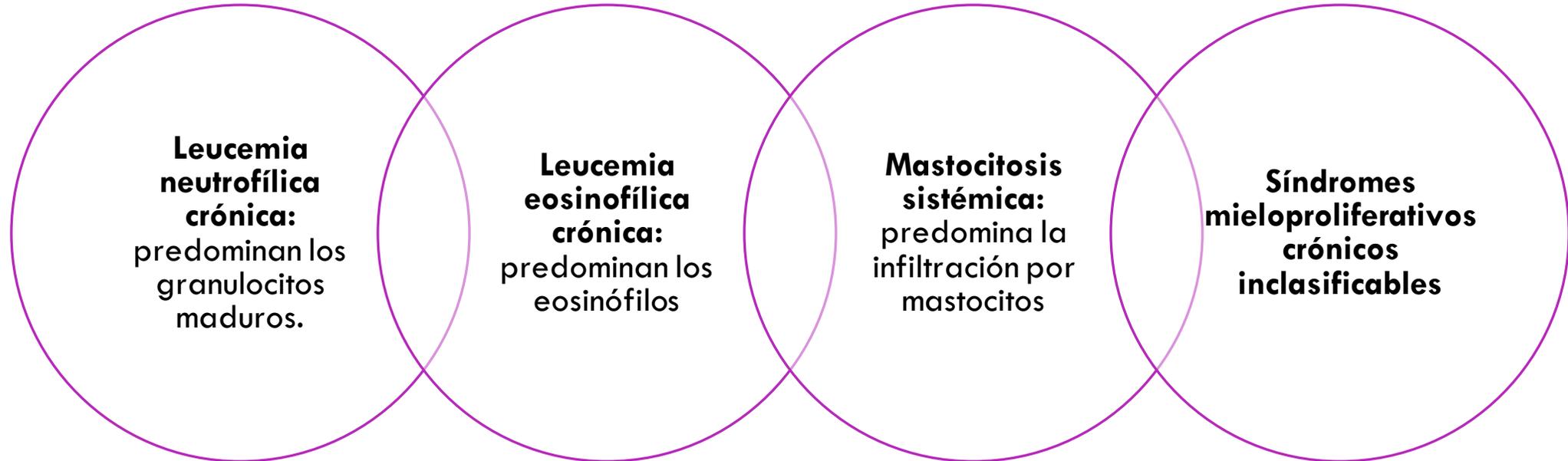


Dan lugar a un incremento de las series hematopoyéticas tanto en sangre periférica como en la médula ósea

# CLASIFICACIÓN SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS “CLÁSICOS”



# CLASIFICACIÓN SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS “NO CLÁSICOS”



# ALTERACIONES RECURRENTE GENÉTICAS RECURRENTE

Mutación (JAK2V617F) de la tirosina-cinasa JAK2. En más del 95% de los casos de PV y en el 50-60% de TE y MF. Se ha descrito mutación del gen en el cromosoma de la tirosina-cinasa JAK2 en el cromosoma 9p, que permite incremento de la proliferación.

Mutaciones del receptor de trombopoyetina. En un 5-11% de pacientes con mielofibrosis y en más de un 9% con trombocitemia esencial con mutación JAK2V617F-negativa

Gen de fusión BCR-ABL1 resultado de la t(9;22) Cr philadelphia. Presente en el 90-95% de los casos de LMC. El cromosoma philadelphia consiste en una traslocación del material genético entre el cromosoma 9 y 22.

# POLICITEMIA VERA

Es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por un aumento de la producción de células rojas

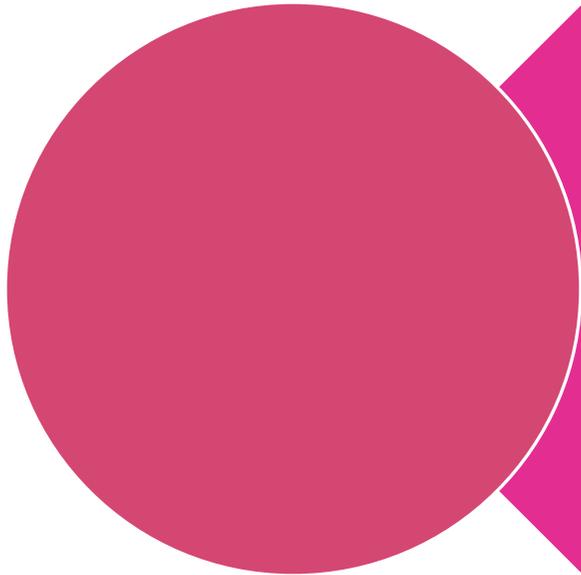
- Casi todos los pacientes son portadores de la mutación JAK2V617F u otra mutación de JAK2

# EPIDEMIOLOGÍA

Aparece habitualmente en varones de edad media y de causa desconocida

Con una incidencia anual de 1-3 casos/100.000, similar a la TE

# EPIDEMIOLOGÍA



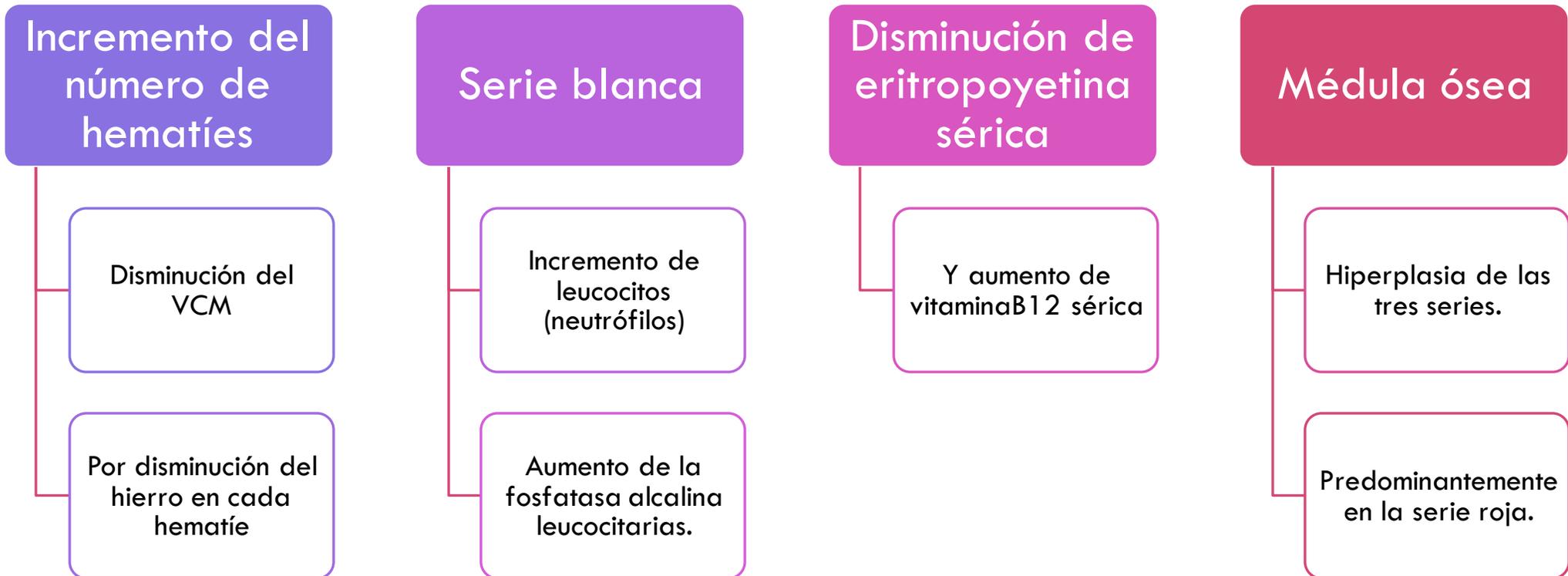
## Fase prodrómica:

Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar síntomas clínicos de policitemia. Con niveles de hemoglobina o volumen de células rojas no suficientemente elevado para establecer el diagnóstico.

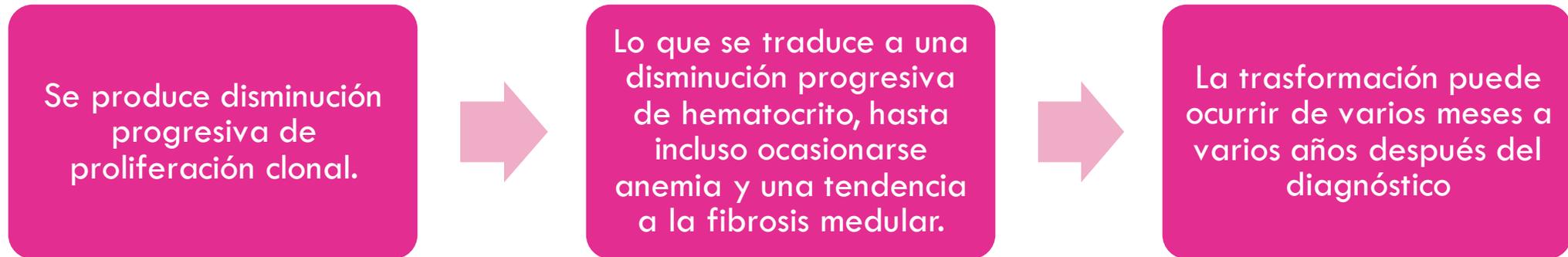
# EPIDEMIOLOGÍA

Fase policitemia. Se caracteriza por signos y síntomas tales como la rubicundez cutánea o mucosa, cefalea, acúfenos, mareos, parestesias, trastornos neurológicos. Derivados de la dificultad de la circulación sanguínea en el cerebro, hiperviscosidad, trombosis hemorragias

# ANOMALÍAS DE LABORATORIO



# FASE GASTADA O DE FIBROSIS POSPOLICITÉMICA



# CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA OMS 2016

Criterios	Policitemia vera	Trombocitemia esencial	Mielofibrosis primaria
Criterios mayores	<ol style="list-style-type: none"> <li>Hb &gt; 16,5 g/dl (H) &gt; 16 g/dl (M); o Hb &gt; percentil 99 para edad, sexo o altitud de residencia; o Hb 17 g/dl (H) o &gt; 15 g/dl (M) si está asociado con incremento basal de 2 g/dl no atribuible a corrección de ferropenia; o elevación de la masa eritrocitaria &gt; 25% sobre valor de la media o Hct &gt; 49% (H) &gt; 48% (M)</li> <li>Médula ósea hipercelular y panmielosis</li> <li>Presencia de mutación <i>JAK2V617F</i> o similar</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Recuento plaquetario mantenido <math>\geq 450 \times 10^3/\text{dl}</math></li> <li>Médula ósea con proliferación de megacariocitos: aumentados en número, grandes y maduros. Aumento de otras series no significativo</li> <li>No cumple criterios de la OMS para PV, MFP, LMC, SMD u otra neoplasia mieloide</li> <li>Presencia de <i>JAK2V617F</i>, mutación CALR o MPL</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Proliferación de megacariocitos y atipia acompañando a fibrosis reticulínica o colágena en médula ósea; o en ausencia de fibrosis reticulínica, los cambios megacariocíticos deben estar acompañados por aumento de celularidad medular, proliferación granulocítica y descenso de eritropoyesis</li> <li>No cumple criterios de la OMS para LMC, PV, SMD u otra neoplasia mieloide</li> <li>Presencia de <i>JAK2V617F</i> u otro marcador clonal o no evidencia de fibrosis reactiva</li> </ol>
Criterios menores	<ol style="list-style-type: none"> <li>EPO sérica baja</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Presencia de otro marcador clonal o ausencia de evidencia de trombocitosis reactiva</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Leucoeritroblastosis</li> <li>Aumento de la LDH sérica</li> <li>Anemia</li> <li>Esplenomegalia palpable</li> <li>Leucocitosis <math>&gt; 11 \times 10^9/\text{l}</math></li> </ol>
Combinaciones para el diagnóstico	<p>Los 3 criterios mayores</p> <p>Los 2 primeros criterios mayores + criterio menor</p>	<p>Los 4 criterios mayores o los 3 primeros criterios mayores + criterio menor</p>	<p>Los 3 criterios mayores + 1 menor</p>

Tabla 10.1. Criterios diagnósticos de la OMS 2016, para las neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas

# PRONÓSTICO

Sin tratamiento la vida media es de un año y medio

Con tratamiento pueden llegar a vivir hasta 10 años.

Se trata de una enfermedad incurable, a menos que se realice un trasplante de precursores hematopoyéticos.

# TRATAMIENTO

Pacientes con PV bajo riesgo



Flebotomía: la base del tratamiento



Con el fin de alcanzar hematocrito  $<45\%$  en hombres y  $<42\%$  en mujeres.

Pacientes con PV alto riesgo



Tratamiento con mielosupresor, asociado a flebotomía



Hidroxiuria tratamiento de elección.

# OTROS FÁRMACOS EMPLEADOS EN PV

## Ácido acetilsalicílico

- Dosis bajas en ambos grupos de riesgo
- Protege contra eventos cardiovasculares

## Interferón $\alpha$

- Agente no citotóxico preferible en px <50 años
- Mujeres en edad fértil

## Anagrelida

- Se utiliza en el control del recuento plaquetario en pacientes refractarios.

# **MIELOFIBROSIS PRIMARIA CON METAPLASIA MIELOIDE O MIELOFIBROSIS AGNOGÉNICA**

Es una  
panmielopatía  
clonal

De una mutación  
clonal en la célula  
pluripotencial de la  
médula ósea

Se acompaña de  
mielofibrosis  
reactiva.

# ETIOPATOGENIA

Proliferación de megacariocitos en la médula ósea, con su muerte intramedular y liberación local de varios factores estimuladores de los fibroblastos y por lo tanto formación del tejido fibroso.



Liberación de sustancias como el factor plaquetario 4 que impide degradación del tejido conjuntivo con la consiguiente fibrosis medular.



Cuando la fibrosis medular es extensa se produce emigración de las células germinales pluripotenciales de la médula ósea que ya no pueden vivir dentro de la médula y se dirigen a otros órganos.

# CLÍNICA

La enfermedad cursa con síntomas progresivos de anemia e hipermetabolismo, visceromegalias progresivas.

Esplenomegalia y hepatomegalia en el 50% de los casos.

Lesiones óseas osteocondensantes por la fibrosis medular hasta en el 25-50% de los casos.

Como consecuencia de la hepatomegalia se produce hipertensión portal

# DIAGNÓSTICO

## Sangre periférica

- Característica la presencia de la reacción leucoeritroblástica
- Dacriocitoso hematíes en forma de lagrima.

## Médula ósea

- El estudio presenta aspirado seco, que pone en manifiesto la fibrosis

# TRATAMIENTO

- No existe ningún tratamiento útil.
- Excepto el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos en personas jóvenes
- Se aconsejan transfusiones y EPO cuando se produce anemia grave, andrógenos y folato.
- En situaciones de esplenomegalia se aconseja esplenectomía.

# TROMBOCITOSIS O TROMBOCITEMIA ESENCIAL

---

Se trata de un: Síndrome mieloproliferativo crónico

En el que predomina la proliferación megacariocítica-plaquetaria

---

# CLÍNICA

Más de la mitad de los pacientes están asintomáticos y la trombocitosis se descubre de manera ocasional.

Puede presentarse esplenomegalia (menos frecuente)

En el resto de los pacientes se manifiesta por fenómenos hemorrágicos y/o trombóticos.

Excepcionalmente evoluciona hacia la leucemia aguda.

# CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA OMS 2016

Criterios	Policitemia vera	Trombocitemia esencial	Mielofibrosis primaria
Criterios mayores	<ol style="list-style-type: none"> <li>Hb &gt; 16,5 g/dl (H) &gt; 16 g/dl (M); o Hb &gt; percentil 99 para edad, sexo o altitud de residencia; o Hb 17 g/dl (H) o &gt; 15 g/dl (M) si está asociado con incremento basal de 2 g/dl no atribuible a corrección de ferropenia; o elevación de la masa eritrocitaria &gt; 25% sobre valor de la media o Hct &gt; 49% (H) &gt; 48% (M)</li> <li>Médula ósea hipercelular y panmielosis</li> <li>Presencia de mutación <i>JAK2V617F</i> o similar</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Recuento plaquetario mantenido <math>\geq 450 \times 10^3/\text{dl}</math></li> <li>Médula ósea con proliferación de megacariocitos: aumentados en número, grandes y maduros. Aumento de otras series no significativo</li> <li>No cumple criterios de la OMS para PV, MFP, LMC, SMD u otra neoplasia mieloide</li> <li>Presencia de <i>JAK2V617F</i>, mutación CALR o MPL</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Proliferación de megacariocitos y atipia acompañando a fibrosis reticulínica o colágena en médula ósea; o en ausencia de fibrosis reticulínica, los cambios megacariocíticos deben estar acompañados por aumento de celularidad medular, proliferación granulocítica y descenso de eritropoyesis</li> <li>No cumple criterios de la OMS para LMC, PV, SMD u otra neoplasia mieloide</li> <li>Presencia de <i>JAK2V617F</i> u otro marcador clonal o no evidencia de fibrosis reactiva</li> </ol>
Criterios menores	<ol style="list-style-type: none"> <li>EPO sérica baja</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Presencia de otro marcador clonal o ausencia de evidencia de trombocitosis reactiva</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Leucoeritroblastosis</li> <li>Aumento de la LDH sérica</li> <li>Anemia</li> <li>Esplenomegalia palpable</li> <li>Leucocitosis <math>&gt; 11 \times 10^9/\text{l}</math></li> </ol>
Combinaciones para el diagnóstico	<p>Los 3 criterios mayores</p> <p>Los 2 primeros criterios mayores + criterio menor</p>	<p>Los 4 criterios mayores o los 3 primeros criterios mayores + criterio menor</p>	<p>Los 3 criterios mayores + 1 menor</p>

Tabla 10.1. Criterios diagnósticos de la OMS 2016, para las neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas

# TRATAMIENTO

Categoría de riesgo	Factores de riesgo	PV	TE
Bajo	Edad < 60 y no eventos cardiovasculares previos	Flebotomías + AAS a dosis bajas	Nada si ausencia de mutación <i>JAK2</i> , o AAS a dosis bajas
Medio	Factores de riesgo cardiovascular		AAS a dosis bajas
Alto	Edad > 60 y eventos cardiovasculares previos o hemorragias o plaquetas superiores a 1.500.000/ $\mu$ l	Mielosupresión y flebotomías	Mielosupresión
		AAS a dosis bajas	AAS a dosis bajas

**Tabla 10.2.** Tratamiento en función del riesgo para policitemia vera (PV) y trombocitemia esencial (TE)

# TRATAMIENTO

Categoría de riesgo	Edad > 60 años o historia de trombosis	Factores de riesgo cardiovascular
Bajo	No	No
Intermedio	No	Sí
Alto	Sí	Irrelevante

**Tabla 10.3.** Estratificación del riesgo en PV y TE



# BIBLIOGRAFÍA

Toledo, C. B. (2017). Manual CTO de Medicina Y Cirugía: CTO Editorial.  
Hematología