



# Síndromes mielodisplásicos

F. López Cadenas y M. Díez Campelo\*

Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

## Palabras Clave:

- Síndromes mielodisplásicos
- Anemia
- Blastos
- Trasplante alogénico
- Azacitidina
- Lenalidomida

## Keywords:

- Myelodysplastic syndromes
- Anemia
- Blasts
- Allogeneic transplant
- Azacitidine
- Lenalidomide

## Resumen

**Concepto.** Los SMD son neoplasias hematológicas de la célula progenitora mieloide que ocasiona una hematopoyesis clonal e ineficaz.

**Clínica.** Se manifiestan con citopenias en sangre periférica y rasgos displásicos. La clínica deriva de la citopenia predominante, siendo la anemia la manifestación más frecuente.

**Diagnóstico.** El diagnóstico se basa en la historia clínica, las alteraciones morfológicas (dismorfias y porcentaje de blastos) y el estudio citogenético, tras un exhaustivo diagnóstico diferencial con otras causas de citopenias y/o dismorfias.

**Pronóstico.** Depende del número e intensidad de las citopenias, el porcentaje de blastos y la citogenética.

**Tratamiento.** El tratamiento de elección para pacientes de alto riesgo es el trasplante alogénico, o los agentes hipometilantes (azacitidina) cuando no se pueda realizar el trasplante. Los factores de crecimiento y el soporte transfusional con tratamiento quelante son imprescindibles en los pacientes con SMD de bajo riesgo sin del(5q), siendo lenalidomida el tratamiento de elección en estos últimos.

## Abstract

### Myelodysplastic syndromes

**Concept.** Myelodysplastic syndromes are hematologic malignancies of myeloid progenitor cell that causes a clonal and ineffective hematopoiesis.

**Clinic.** Manifest with peripheral blood cytopenias and dysplastic features. Clinical results from the predominant cytopenia, anemia being the most common manifestation.

**Diagnosis.** The diagnosis is based on clinical history, morphological alterations (dysmorphic and percentage of blasts) and cytogenetic study, after an exhaustive differential diagnosis with other causes of cytopenias and / or dysmorphic.

**Prognosis.** It depends on the number and intensity of cytopenias, percentage of blasts and cytogenetics.

**Treatment.** The treatment of choice for high-risk patients is allogeneic transplant, or Hypomethylating agents (azacitidine) if it can not perform the transplant. Growth factors and transfusional support with chelation therapy are essential in patients with low-risk MDS without del (5q), the lenalidomide treatment of choice in the latter.

## Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas de la célula

progenitora hematopoyética que da lugar a una hematopoyesis clonal. La expresión clínica y biológica de la hematopoyesis patológica se caracteriza por una producción de células sanguíneas displásica (rasgos morfológicos y alteraciones funcionales) e ineficaz (médula ósea —MO— normo o hiper celular pero con citopenias en sangre periférica). Todo ello hace que los pacientes diagnosticados de SMD presen-

\*Correspondencia

Correo electrónico: mdiezcampelo@usal.es

ten de forma frecuente anemia, riesgo de infección y hemorragia (dependiendo de la citopenia), así como una tendencia variable de transformación a leucemia aguda mieloblástica. Estas entidades pueden aparecer *de novo* o surgir tras la exposición a agentes potencialmente mutagénicos (radiación, tóxicos, quimioterapia) (SMD secundarios).

Los SMD constituyen una de las enfermedades hematológicas más frecuentes en la población de edad avanzada, mediana de edad al diagnóstico de 75 años. Estos pacientes asocian generalmente comorbilidades (al menos la mitad presentan una comorbilidad al diagnóstico)<sup>1</sup> lo que dificulta tanto el diagnóstico como el manejo terapéutico. La mayor esperanza de vida y el envejecimiento de la población general de nuestro entorno hacen que sean enfermedades cada vez más frecuentes, incrementando tanto su incidencia como su prevalencia en los últimos años.

Recientemente, la mejora del conocimiento en la fisiopatología de la enfermedad ha permitido un avance en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, lo que ha cambiado radicalmente su manejo clínico.

## Epidemiología

La incidencia y prevalencia no son conocidas de forma precisa. Durante los últimos años están aumentando los diagnósticos de SMD debido, en parte, a la mejora de las técnicas diagnósticas, pero sobre todo al envejecimiento de la población occidental. Estudios americanos apuntan a una incidencia anual de 4,1 casos por 100.000 habitantes/año<sup>2</sup> con unos 10.000 nuevos diagnósticos al año en Estados Unidos<sup>3</sup>, con incidencias similares en España y en el resto de los países de Europa occidental. Así, diferentes estudios demuestran que la incidencia real podría ser hasta 3-4 veces superior a la que apuntan los estudios tradicionales<sup>4</sup>. La incidencia anual por cada 100.000 habitantes también aumenta notablemente con la edad, siendo de 0,5; 5,3; 15; 49 y 89 para individuos menores de 50, de 50 a 59, de 60 a 69, de 70 a 79 y mayores de 80, respectivamente<sup>5</sup>. En el grupo de pacientes jóvenes cobran especial importancia los SMD relacionados con el tratamiento quimioterápico o radioterápico previo<sup>6</sup> (SMD secundarios).

Los SMD, como hemos dicho, son más frecuentes dentro de la población de edad avanzada. La mediana de edad al diagnóstico es superior a los 65 años, los datos del Registro Español de SMD confirman que la mediana de edad al diagnóstico es de 75 años, siendo el 80% de los pacientes mayores de 60 años, con un claro predominio de los varones (2:1).

## Etiopatogenia

Las células progenitoras hematopoyéticas son capaces de autorrenovarse y dar lugar, desde un origen común, a las diferentes líneas celulares sanguíneas. Esto se produce a través de un complejo proceso de diferenciación y maduración. La transformación neoplásica de una célula progenitora mieloides es el evento inicial que lleva al desarrollo de la mielodisplasia. Este hecho confiere en la célula pluripotencial mieloides

de una ventaja de crecimiento que finalmente lleva al desarrollo de una hematopoyesis clonal que resulta ineficaz<sup>7</sup>. Son numerosas y complejas las mutaciones genéticas que regulan este proceso y determinan tanto la biología como los aspectos clínicos implicados en los SMD. El *turnover* celular en la MO está incrementado en la mayoría de los casos, dando lugar a médulas óseas hiperclulares. Este hecho contrasta con las características citopenias observadas en la sangre periférica de los pacientes con mielodisplasia. Se piensa que dichas citopenias se deben al incremento de la apoptosis. Además de la alteración cuantitativa, el daño en la función celular es otra característica de importancia capital en esta patología: los precursores eritroides presentan una respuesta disminuida a la eritropoyetina, lo que contribuye al desarrollo de la anemia, los granulocitos maduros presentan una disminución de la actividad mieloperoxidasa, entre otras alteraciones, lo que conlleva a un riesgo incrementado de infecciones, y las plaquetas son habitualmente hipofuncionantes, presentando deficiencias en la normal agregación y otras funciones celulares.

Las técnicas de secuenciación molecular del DNA han permitido un gran avance en el conocimiento de su fisiopatología. Se ha observado que la gran mayoría de los pacientes diagnosticados de SMD (más del 90%) presentan una o más mutaciones adquiridas, siendo las más frecuentes *ASXL1*, *TP53*, *DNMT3A*, *RUNX1*, *SF3B1*, *U2AF1*, *SRSF2*, *ZRSR2* y *U2AF35* (estos 4 últimos, implicados en el la maquinaria del *splicing* del RNA)<sup>8</sup>. En los últimos años se han descrito diferentes alteraciones moleculares que explican, al menos en parte, los aspectos biológicos y su consecuencia clínica en los diferentes tipos de SMD. Llama especialmente la atención el papel de *SF3B1*, gen implicado en el *splicing* del RNA que se encuentra mutado en el 80% de los SMD del tipo anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA)<sup>9</sup>, confiriendo un pronóstico favorable en aquellos casos sin exceso de blastos y siendo responsable de la presencia de sideroblastos en anillo en estos pacientes<sup>10</sup>.

En la etiopatogenia de los SMD no solo son importantes las mutaciones genéticas propiamente dichas, sino que cobran una especial importancia los diferentes mecanismos epigenéticos que controlan la expresión génica, como la metilación del DNA. El genoma de los SMD se caracteriza por una tendencia a la hipometilación global; sin embargo, existe una hipermetilación concomitante en las regiones promotoras de los genes, especialmente de genes supresores tumorales. Los genes hipermetilados están silenciados (no se expresan), lo que constituye un claro mecanismo de regulación de la expresión génica y también una diana terapéutica, dado que el uso de los agentes hipometilantes (5-azacitidina o decitabina entre otros) hace reversible farmacológicamente este fenómeno<sup>11</sup>, volviendo a expresar el gen silenciado (generalmente genes supresores tumorales).

En el desarrollo del SMD, no solo se producen alteraciones en la propia célula hematopoyética. Existen factores extrínsecos como la desregulación de los linfocitos T que cobran especial importancia en ciertos tipos de SMD. El hecho de que algunos pacientes respondan a tratamiento inmunosupresor (ciclosporina, tacrólimus, corticoides, entre otros) sugiere que las anomalías en el sistema inmune puedan

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5681526>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5681526>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)