



Paciente Femenino de 25 Años De Edad con Síndrome Mielodisplásico Denominado Anemia Refractaria con Exceso de Blastos-1 (AREB-1). Presentación de Caso y Revisión

Md. Melissa Maritza Peña Sotomayor¹

melisps22@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-0415-1305>

Hospital Vicente Corral Moscoso,
Ecuador

Md. Andrés Gerardo Criollo Asencio

andresgerardo25@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-9581-7484>

Hospital República del Ecuador, Galápagos,
Ecuador

Md. Paula Fernanda Benítez Bano

pfbenitez96@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8818-8997>

Pontificie Universidad Católica del Ecuador
sede Santo Domingo,
Ecuador

Md. Darío Gabriel Moria Figueroa

gab_dario@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-7252-9328>

Centro de salud de Valladolid Tipo A,
Ecuador

Nixon Ronaldo Peña Jiménez

nixronaldopjimenez@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-9150-6185>

Universidad Nacional de Loja,
Ecuador

RESUMEN

El síndrome mielodisplásico con exceso de blastos es un tipo raro de síndrome mielodisplásico (MDS). En este tipo de MDS, el número de formas muy tempranas de células sanguíneas (blastos) aumenta en la médula ósea y/o la sangre. También hay un bajo número de al menos un tipo de célula sanguínea. La Anemia Refractaria con Exceso de Blast-1 (AREB-1) uno o más tipos de células son bajos en la sangre y aparecen anormales en la médula ósea. El número de blastos en la médula ósea es mayor, pero sigue siendo inferior al 10%. El riesgo de que la AREB-1 se convierta en leucemia mieloide aguda es de aproximadamente un 25%. En el tratamiento se puede usar transfusiones de sangre o fármacos para ayudar con los síntomas y brindar cuidados paliativos para las personas con síndrome mielodisplásico. La única cura es el trasplante de células madre **Descripción del caso:** Paciente femenino de 25 años, refiere que hace aproximadamente 10 días y sin causa aparente presenta adenopatías cervicales no dolorosas a la palpación, se realizan estudios complementarios los cuales evidencian Síndrome mielodisplásico.

Palabras clave: cáncer; células; blastos; anemia; mielodisplásico; leucemia

¹ Autor principal

Correspondencia: verilu2406@hotmail.com

A 25-year-old female patient with myelodysplastic syndrome called refractory anemia with excess blasts-1 (AREB-1). Case presentation and review

ABSTRACT

Myelodysplastic syndrome with excess blasts is a rare type of myelodysplastic syndrome (MDS). In this type of MDS, the number of very early forms of blood cells (blasts) is increased in the bone marrow and/or blood. There is also a low number of at least one type of blood cell. Refractory Anemia with Excess Blast-1 (AREB-1) one or more types of cells are low in the blood and appear abnormal in the bone marrow. The number of blasts in the bone marrow is higher, but still less than 10%. The risk of AREB-1 developing into acute myeloid leukemia is approximately 25%. Treatment may use blood transfusions or drugs to help with symptoms and provide palliative care for people with myelodysplastic syndrome. The only cure is a stem cell transplant. **Description of the case:** A 25-year-old female patient reports that approximately 10 days ago and with no apparent cause, she presented cervical adenopathies that were not painful on palpation. Complementary studies were carried out, which showed myelodysplastic syndrome.

Keywords: *cancer; cells, blasts; anemia; myelodysplastic; leukemia*

Artículo recibido 19 mayo 2023

Aceptado para publicación: 19 junio 2023

INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) forman un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas clonales, caracterizadas por la presencia de alteraciones morfológicas de las células hematopoyéticas (displasia), grados variables de anemia, leucopenia y trombocitopenia, a pesar de una médula ósea normocelular o hiper celular, y frecuente evolución a leucemia mieloblástica aguda^{1,2}.

El síndrome mielodisplásico se caracteriza por citopenia en sangre periférica, especialmente anemia y trombocitopenia (40%), pero también leucopenia (20%), que induce fatiga, aumenta el riesgo de sangrado y hace que las personas afectadas sean propensas a infecciones³. El curso clínico es muy variable, aunque la supervivencia mediana es inferior a 3 años¹. Aunque rara vez es curativo, su tratamiento ha mejorado mucho en las últimas dos décadas gracias a herramientas de pronóstico para determinar las opciones terapéuticas basadas en el riesgo⁴.

Epidemiología

La mayoría de los SMD ocurren en personas de edad avanzada, con una mediana de presentación de 75 años, observándose un ligero predominio en varones. No obstante, aunque inusual, pueden presentarse también en menores de 50 años (menos del 10%) y en edades pediátricas. La incidencia es de 2-4 casos por 100.000 habitantes y año, aumenta con la edad, hasta llegar a 32 casos por 100.000 habitantes y año en mayores de 80 años. La incidencia crece por su mejor reconocimiento, el envejecimiento de la población y el aumento de SMD secundarios. Actualmente, se estima que es una de las neoplasias hematológicas más frecuentes en ancianos^{1,5}.

En Estados Unidos, los SMD se presentan en aproximadamente 3-4 casos por cada 105 individuos, aumentando con la edad, llegando a presentar una prevalencia de 7-35 casos por 105 individuos en personas por encima de 60 años, con predominio en el grupo masculino, siendo éstas similares a los casos informados en Reino Unido⁶.

En Europa se registran aproximadamente 25 000 casos nuevos cada año, los que pueden aparecer de novo, o bien, ser secundarios a tratamiento antineoplásico o a exposición a agentes químicos con potencial mielotóxicos⁷.

Factores de riesgo

Los factores ocupacionales reconocidos incluyen la exposición al benceno y sus derivados, y se reporta un exceso de casos en trabajadores agrícolas e industriales. Los síndromes mielodisplásicos secundarios, especialmente los casos que ocurren después de la quimioterapia, generalmente tienen un mal pronóstico como resultado de hallazgos citogenéticos complejos⁸.

Etiología

La causa de los síndromes mielodisplásicos se conoce solo en el 15% de los casos (SMD primarios). En ocasiones, se reconocen factores genéticos con mutaciones en línea germinal o adquiridos que aumentan el riesgo de desarrollarlos (SMD secundarios). La predisposición hereditaria al trastorno es evidente en un tercio de los casos pediátricos, incluso en niños con síndrome de Down, anemia de Fanconi y neurofibromatosis. En adultos, la predisposición hereditaria es menos común, pero debe investigarse en adultos jóvenes o en familias con otros casos de mielodisplasia síndromes, leucemia mieloide aguda o anemia aplásica. Entre los factores adquiridos destacan radioterapia, quimioterapia tipo agentes alquilantes y medicamentos que actúan sobre la DNA-topoisomerasa II (epipodofilotoxinas, antraciclinas y antracenodionas), globulina antitumoral (ATG) y exposición al benceno. La implicación de otros factores ambientales es incierta^{1,8}.

Patogenia

Los mecanismos moleculares que conducen a la aparición de SMD son desconocidos y probablemente diversos. El evento inicial podría afectar a oncogenes, genes relacionados con el ciclo celular, factores de transcripción y genes supresores de tumores que conferirían a las células implicadas una ventaja proliferativa clonal. La lesión de estos genes críticos se produciría por mutación, por pérdida o ganancia de material genético o por silenciamiento por mecanismos epigenéticos, como hipermetilación aberrante. Anomalías inmunológicas, fenómenos inflamatorios y alteraciones del microambiente medular también podrían contribuir a este proceso. En estadios precoces se produciría una maduración celular defectuosa y un incremento de la apoptosis intramedular, lo que explicaría las alteraciones morfológicas y la hematopoyesis ineficaz y, por tanto, la paradoja de citopenias en sangre en presencia de una médula normocelular o hipercelular. En estadios avanzados se produciría un declinar de la apoptosis y aparecería una proliferación descontrolada con evolución a leucemia aguda mieloblástica¹.

Clasificación actual de la OMS 2016

En el pasado, los SMD fueron denominados anemias refractarias, preleucemias o leucemias pauciblasticas. Al final del siglo XX, la clasificación FAB, ampliamente utilizada, fue sustituida por la clasificación de la OMS, que reconoce diferentes entidades mediante la combinación de datos morfológicos, inmunofenotípicos, genéticos y clínicos y que ha sido actualizada en 2016 (tabla 1). El principal rasgo diferencial entre la clasificación FAB y la de la OMS es que esta última excluye la anemia refractaria con exceso de blastos en transformación ($\geq 20\%$ de los blastos), que pasa a considerarse leucemia aguda mieloblástica con cambios relacionados con la mielodisplasia¹.

Tabla 1. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2016.

Clasificación	Citopenia(s)	Displasia(s)	Sideroblastos en corona (%)	Blastos SG y MO (%)	Citomegalogía convencional
SMD con displasia uniestirpe	1 o 2	1	15% o < 5% si mutación SF3B1	<1% y < 5%	Ninguno o no todos los criterios del SMD del(5q)
SMD con displasia multiestirpe	1-3	2 o 3	15% o < 5% si mutación SF3B1	<1% y < 5%	Ninguno o no todos los criterios del SMD del(5q)
SMD con sideroblastos en corona					
- Con displasia uniestirpe	1 o 2	1	15% o $\geq 5\%$ con mutación SF3B1	<1% y < 5%	Ninguno o no todos los criterios del SMD del(5q)
- Con displasia multiestirpe	1-3	2 o 3	$\geq 15\%$ o $\geq 5\%$ con mutación SF3B1	<1% y < 5%	Ninguno o no todos los criterios del SMD del(5q)
SMD con del (5q) aislada	1 o 2	1-3	Ninguno o pocos	<1% y < 5%	Del(5q) aislada o asociada a una anomalía distinta -7 o del(7q)
SMD con exceso de blastos					
- De tipo 1	1-3	0-3	Ninguno o pocos	2-4% o 5-9%	Ninguno
- De tipo 2	1-3	0-3	Ninguno o pocos	5-19% o 10-19%	Ninguno
SMD inclasificables	1-3	1-3			Ninguno

- Con 1% de blastos en la sangre	3	1	Ninguno o pocos	=1% y < 5%	Ninguno
- Con displasia uniesterpe y pancitopenia	1-3	0	Ninguno o pocos	<1% y < 5%	Anomalías que definen un SMD
- Basados en una anomalía citogenética definida	1-3	1-3	<15%	<1% y < 5%	Ninguno
- Citopenia refractaria de la infancia			Ninguno o pocos	<2% y < 5%	

SMD: síndrome mielodisplásico

Tomado de: Cluzeau T. Síndromes mielodisplásicos. EMC - Tratado Medicina [Internet].

2020;24(4):496–8. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(20\)44303-X](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(20)44303-X)

La clasificación de la OMS 2016 se basa en los criterios citológicos de la sangre y la médula ósea y en las anomalías citogenéticas y moleculares de algunos subgrupos. Los criterios citológicos son:

- el número de citopenias sanguíneas;
- el número de blastos circulantes o medulares;
- indicación del número de estirpes displásicas en la médula;
- el porcentaje de sideroblastos en corona.

La particularidad de esta actualización es la integración de nuevas entidades como:

- SMD inclasificables;
- con un 1% de blastos en la sangre;
- con displasia uniesterpe y pancitopenia;
- basados en una anomalía citogenética definida;
- citopenia refractaria de la infancia.

Los SMD con sideroblastos en corona también están individualizados y se definen por más de 15% de sideroblastos en corona o con un 5-15% de sideroblastos en corona con presencia de una mutación de SF3B1⁹.

La última novedad es la necesidad de comprobar la ausencia de la mutación de TP53 en los SMD con del(5q) aislada antes del tratamiento con lenalidomida⁹.

Manifestaciones clínicas

El motivo más frecuente de consulta es la sintomatología anémica y, menos a menudo, las infecciones y las hemorragias. En ocasiones es un hallazgo casual en un control sistemático o motivado por otra enfermedad. A veces se presentan fenómenos autoinmunes como vasculitis, artritis, anemia hemolítica o trombocitopenia. El examen físico puede revelar palidez, petequias o equimosis o signos de infección y, en ocasiones, se observa hepatoesplenomegalia^{1,10}.

Manifestaciones hematológicas: El síndrome anémico es el modo de revelación más común. Sin embargo, algunos pacientes anémicos pueden ser asintomáticos a pesar de una anemia significativa, relacionada con el plazo de la aparición de la anemia. Esta anemia puede complicarse con manifestaciones cardíacas como la angina de pecho o el dolor de la arteritis. La trombocitopenia suele ser inicialmente moderada, pero a menudo existe una trombocitopatía, que puede agravarse con el consumo de medicamentos como los antiagregantes en vista de la media de edad de aparición de la patología. La neutropenia puede ser sintomática, con episodios infecciosos recidivantes, la mayoría de las veces pulmonares o digestivos. Con mucha frecuencia en estas manifestaciones, la leucocitosis es leve o nula. Las infecciones están relacionadas esencialmente con gérmenes de tipo bacteriano. Las infecciones fúngicas suelen observarse sólo después de la quimioterapia o de un tratamiento con agentes hipometilantes⁹.

La hepatomegalia, la esplenomegalia y la linfadenopatía son poco comunes y, si están presentes, sugieren un diagnóstico alternativo, como un linfoma. Los síntomas sistémicos, como fiebre, sudores o pérdida de peso, son poco comunes y generalmente representan manifestaciones tardías de MDS o transformación a leucemia aguda¹¹.

Infecciones: los pacientes con SMD pueden desarrollar infecciones relacionadas con la neutropenia y la disfunción de los granulocitos¹¹. Predominan las infecciones bacterianas, siendo la piel el sitio más frecuente. Aunque pueden ocurrir infecciones fúngicas, virales y micobacterianas, son raras en ausencia de tratamiento con agentes inmunosupresores. También pueden ocurrir anomalías de la inmunidad adaptativa, aunque los linfocitos generalmente no se derivan del clon maligno. La producción de inmunoglobulinas se ve afectada de forma variable, con hipogammaglobulinemia, hipergammaglobulinemia policlonal y gammapatía monoclonal en el 13%, 30% y 12%, respectivamente¹¹.

Anomalías autoinmunes: se informaron anomalías autoinmunes en 10-20% de los pacientes con SMD y son más comunes en pacientes con enfermedad de mayor riesgo. Las condiciones autoinmunes más comunes en pacientes con MDS son enfermedad cardíaca reumática crónica (7%), artritis reumatoide (6%), anemia perniciosa (6%), psoriasis (2%) y polimialgia reumática (2%). Otras anormalidades autoinmunes incluyen síndrome de Sweet, pericarditis, derrames pleurales, ulceraciones de la piel, iritis, miositis, neuropatía periférica y aplasia pura de glóbulos rojos¹¹.

Enfermedad de la hemoglobina H adquirida: también llamada talasemia alfa adquirida se ha informado en menos del 10 % de los casos de SMD. Esta se asocia con microcitosis, poiquilocitosis, hipocromía y glóbulos rojos que contienen hemoglobina H. La mutación adquirida de ATRX (un gen ligado al cromosoma X que codifica una helicasa de ADN) y las deleciones adquiridas de los genes de la globina alfa se han relacionado con la presencia de hemoglobina H. ¹¹.

Manifestaciones cutáneas: las lesiones cutáneas son poco frecuentes en pacientes con SMD, pero el síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda) puede anunciar la transformación a leucemia aguda¹¹.

Diagnostico

El diagnóstico se basa en los hallazgos morfo lógicos mieloides observados en el extendido de sangre periférica (ESP), la biopsia de médula ósea (BMO), el aspirado de médula ósea (AMO), y pruebas complementarias como la citometría de flujo (CF), la citogenética y la biología molecular (BM). Se relaciona con el grado de citopenias, el número de líneas celulares afectadas, la presencia de blastos en SP y/o MO y anomalías citogenéticas, (1,6) aspectos que en conjunto según la OMS clasifican el SMD y evalúan el pronóstico y la progresión de la enfermedad^{1,12}.

- **Sangre periférica (SP):** en SP se observan las primeras manifestaciones de las alteraciones morfológicas, sumado a la evaluación cuantitativa celular en el hemograma; orientan al observador sobre la aparición de una anomalía hematológica que afecta la hematopoyesis y en consecuencia disminución en el número de linajes celulares mieloides y morfología displásica. Los hallazgos morfológicos menos frecuentes se presentan en los eosinófilos y raras veces en los basófilos; encontrar <1 % de células blásticas en SP es una característica crucial en el diagnóstico de SMD y su aumento indica un pronóstico desfavorable¹².

- **Medula ósea:** el valor del aspirado de médula ósea en el SMD es bien reconocido, toda vez que aumenta la precisión diagnóstica en comparación con el ESP, pues proporciona información adicional sobre el porcentaje de blastos, cambios displásicos y distribución dentro del espacio medular, la celularidad medular, la morfología de megacariocitos y la fibrosis. La médula ósea suele ser hiper celular; rara vez normocelular o hipocelular; asimismo, se da una hematopoyesis ineficaz con predominio de células displásicas y por ende citopenia periférica¹².
- **Parámetros bioquímicos y anomalías inmunológicas:** Los pacientes con SMD con sideroblastos en anillo presentan con frecuencia hiperbilirrubinemia, consecuencia probablemente de la eritropoyesis ineficaz. Los niveles séricos de LDH suelen estar incrementados en los subtipos con exceso de blastos. En una tercera parte de los casos se detecta una hipergammaglobulinemia policlonal, mientras que un 20% presenta hipogammaglobulinemia y un 10% gammapatía monoclonal. La prueba de Coombs directa puede ser positiva en algunos casos, aunque raramente se producen anemia o trombocitopenia autoinmunes^{1,13}.
- **Citometría de flujo (CMF):** La citometría de flujo (CMF) es una técnica complementaria tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de los SMD. La CMF permite identificar el aumento del volumen de células blásticas en la médula ósea si están presentes. Este dato es de particular interés si se asocia con la expresión persistente de marcadores de inmadurez, como CD34, CD117, CD38 o HLADR, o si hay una expresión inapropiada de marcadores aberrantes, como CD7⁹.
- **Citogenética:** el perfil genético característico en los SMD muestra un predominio por las anormalidades cromosómicas. La pérdida o ganancia de material genético puede también ser resultado de translocaciones no balanceadas, frecuentemente observadas en SMD con múltiples anormalidades. En general, se asume que un mecanismo molecular importante es la pérdida o inactivación de genes supresores de tumor (GST), mientras que la activación de oncogenes es menos evidente en la mielodisplasia. En contraste con lo que ocurre en las leucemias agudas primarias, las anormalidades estructurales balanceadas del tipo de las translocaciones e inversiones son menos frecuentes en los SMD¹².
- **Genética molecular:** Genética molecular La identificación del equivalente genómico de las alteraciones cromosómicas de los SMD es un objetivo prioritario que facilitan las nuevas técnicas

de micromatrices de DNA y de secuenciación génica. Se conocen los genes implicados en ciertas traslocaciones, como DEK-CAN en t (6;9) y AML1-EVI-1 en t (3;21) (q26; q22); la haploinsuficiencia del gen RPS14 es responsable del síndrome 5q-. Las mutaciones más frecuentes incluyen las de genes del splicing del RNA (30%-50%), como SF3B1 (asociado a la presencia de sideroblastos en anillo y mejor pronóstico), SRSF2 y U2AF1 (ambos asociados a pronóstico desfavorable); de metilación del DNA (20%-35%), como TET2 y DNMT3A; de modificación de la cromatina (15%-25% y pronóstico desfavorable), como ASXL1 y EZH2; de factores de transcripción (10%-15% y pronóstico desfavorable), como RUNX1, BCOR y ETV6; de reparación del DNA (5%-10%), como TP53 (asociado a enfermedad avanzada, cariotipo complejo y pronóstico muy des favorable); de la cohesina (< 10%), como STAG2, y vía RAS (< 5%), como CBL y N/KRAS^{1,14,15}.

Pronóstico

Se han diseñado diversos índices pronósticos para establecer el pronóstico y servir de guía terapéutica en el paciente individual. Han demostrado su valor predictivo y han sido ampliamente empleados el International Prognostic Scoring System (IPSS), el WHO Prognostic Scoring System (WPSS) y el Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). El IPSS-R, el más empleado, se basa en las variables presentes en el IPSS, pero con nuevas categorías y diferente puntuación, y estratifica a los pacientes en cinco grupos de riesgo (muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto) con claras diferencias en SG y riesgo de evolución a LMA¹.

Clasificación IPSS: En los años 1980-1990 se publicaron varias clasificaciones de pronóstico basadas en estudios retrospectivos. Con el fin de desarrollar una puntuación de consenso, los autores de las diversas clasificaciones se reunieron para construir una puntuación internacional de consenso en colaboración denominado IPSS. Cinco variables, la blastosis medular, la citogenética, el número de citopenias y, en menor medida, la edad y el sexo tienen un valor pronóstico independiente. Las tres primeras variables se seleccionaron por su capacidad para predecir tanto la supervivencia como el riesgo de transformación en leucemia mieloide aguda (LMA) (Cuadro 1), y se combinaron en la puntuación IPSS para describir cuatro categorías de riesgo de pronóstico (bajo, intermedio-1, intermedio-2 y alto) (Cuadro 2)^{9,16}.

Cuadro 1.

VARIABLES DEL INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM (IPSS).

Número de puntos	0	0.5	1	1.5
Número de citopenias	0 o 1	2 o 3		
Porcentaje de blastos medulares	<5	5-11	-	11-20
Categoría citogenética	Favorable	Intermedia	Desfavorable	

Tomado de: Chuzeau T. Síndromes mielodisplásicos. EMC - Tratado Medicina [Internet].

2020;24(4):496–8. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(20\)44303-X](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(20)44303-X)

Cuadro 2.

INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM (IPSS) Y SUPERVIVENCIA.

Grupo pronóstico	Puntuación	Mediana de supervivencia (años)
Riesgo bajo	0	5.7
Riesgo intermedio-1	0.5-1	3.5
Riesgo intermedio-2	1.5-2	1.1
Riesgo alto	2.5-3	0.4

Tomado de: Chuzeau T. Síndromes mielodisplásicos. EMC - Tratado Medicina [Internet].

2020;24(4):496–8. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(20\)44303-X](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(20)44303-X)

Clasificación WPSS: En 2007, propusieron la puntuación WPSS, de 0 a 6 puntos, basada en la clasificación de la OMS (0 a 3 puntos), la importancia de las necesidades de transfusión (0 o 1) y el cariotipo (0 a 2), lo que permite identificar cinco categorías de riesgo para la supervivencia y la transformación en LMA (Cuadro 3 y 4)^{9,17}.

Cuadro 3.

VARIABLES DEL WHO-BASED PROGNOSTIC SCORING SYSTEM (WPSS).

Puntuación	Categoría OMS	Cariotipo	Dependencia de la transfusión
0	AR, ARS, 5q-	Bueno	Ninguna
1	SMD-DML	Intermedio	Regular
2	AREB-1	Pobre	-
3	AREB-2	-	-

Tomado de: Chuzeau T. Síndromes mielodisplásicos. EMC - Tratado Medicina [Internet].

2020;24(4):496–8. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(20\)44303-X](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(20)44303-X)

Cuadro 4.

WHO-Based Prognostic Scoring System (WPSS) y supervivencia.

Puntuación	Categoría de riesgo	Mediana de supervivencia global (meses)	Probabilidad de progresión en 2 años a LMA.
0	Muy bajo	141	3%
1	Bajo	66	6%
2	Intermedio	48	21%
3-4	Alto	26	38%
5-6	Muy alto	9	80%

Tomado de: Cluzeau T. Síndromes mielodisplásicos. EMC - Tratado Medicina [Internet].

2020;24(4):496–8. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(20\)44303-X](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(20)44303-X)

Clasificación IPSS-R: Se reevaluó el impacto del cariotipo en el pronóstico, lo que permitió una nueva distribución de las categorías citogenéticas: «muy favorable», «favorable», «intermedia», «desfavorable» y «muy desfavorable», con un impacto significativo en la supervivencia y en el plazo de transformación en LMA. La puntuación IPSS-R tiene en cuenta nuevas categorías de pronóstico citogenético, así como la blastosis medular y varios umbrales para las concentraciones de Hb, plaquetas y neutrófilos (Cuadro 5). La puntuación IPSS-R divide a los pacientes en cinco categorías de riesgo (de «muy favorable» a «muy desfavorable») con valor predictivo para la supervivencia media y el plazo de transformación en LMA (Cuadro 6)^{9,18}.

Cuadro 5.

Variables del International Prognostic Scoring System revisado (IPSS-R).

Puntuación citogenética	0 puntos	2 puntos	4 puntos	6 puntos	8 puntos
	Muy buena	buena	Intermedia	Mala	Muy mala
Blastos medulares (%)	<5%	5-10%	11-20%	21-30%	
Concentración de hemoglobina (g/dl)	≥10	<10			
Recuento de neutrófilos (G/l)	>0.8	≤0.8			
Recuento de plaquetas (G/l)	≥100	<100			

Tomado de: Cluzeau T. Síndromes mielodisplásicos. EMC - Tratado Medicina [Internet].

2020;24(4):496–8. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(20\)44303-X](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(20)44303-X)

Cuadro 6.

International Prognostic Scoring System revisado (IPSS-R) y supervivencia

Grupo pronóstico	Puntos	Mediana de supervivencia global
Muy bueno	0-2	9 años
Bueno	3-5	5.5 años
Intermedio	6-7	2.9 años
Malo	8-9	1.7 años
Muy malo	>9	0.7 años

Tomado de: Cluzeau T. Síndromes mielodisplásicos. EMC - Tratado Medicina [Internet]. 2020;24(4):496-8. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(20\)44303-X](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(20)44303-X)

Tratamiento

El tratamiento de la mayoría de los pacientes con SMD no es satisfactorio¹⁹. La selección del tratamiento debe basarse en el pronóstico, establecido según el IPSS-R y teniendo en cuenta la edad, la existencia de comorbilidad y la probabilidad de respuesta a un tratamiento. Existen escalas de comorbilidad y evaluación integral del paciente validadas en SMD y su uso es recomendable para seleccionar el tratamiento¹.

Para la toma de decisiones terapéuticas basadas en el IPSS-R se pueden considerar pacientes de bajo riesgo aquellos con riesgo muy bajo, bajo e intermedio con puntuación $\leq 3,5$ y de alto riesgo aquellos con riesgo intermedio con puntuación $> 3,5$, alto y muy alto riesgo. Así, el objetivo del tratamiento de los pacientes de alto riesgo es modificar la historia natural de la enfermedad y prolongar la supervivencia global con el empleo de hipometilantes, quimioterapia y/o trasplante alogénico, este último el único con capacidad curativa. En cambio, el tratamiento de los SMD de bajo riesgo tiene por finalidad mejorar las citopenias y la sintomatología, en especial la anemia, reducir o corregir la dependencia transfusional y, con todo ello, mejorar la calidad de vida de los pacientes¹¹.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) de hermano HLA-idéntico tiene un potencial curativo demostrado, pero su empleo queda limitado al 10% de los pacientes de alto riesgo, con edad inferior a 60 años, sin enfermedades asociadas y con un donante disponible. La supervivencia libre de enfermedad, el riesgo de recaída y la mortalidad relacionados con el trasplante son del 40%, el 30% y el 40% a los 4 años, respectivamente. Actualmente, el TPH puede aplicarse a un mayor número de

pacientes con el uso de donantes no emparentados, ya sea de médula ósea, sangre periférica o sangre de cordón umbilical, y donantes haploidénticos o con el uso de acondicionamientos de intensidad reducida. La presencia de exceso de blastos en la médula ósea, las anomalías cromosómicas de mal pronóstico, la mayor edad y la presencia de mutaciones de TP53 afectan adversamente a los resultados^{4,20}.

Los agentes hipometilantes azacitidina y, en menor medida, decitabina han demostrado reducir el riesgo de transformación a leucemia aguda y mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con SMD. La azacitidina es de administración subcutánea y es actualmente considerada el tratamiento de primera línea de pacientes de alto riesgo no candidatos a TPH. Además, la azacitidina debe ser considerada como tratamiento de primera línea en SMD de alto riesgo que, siendo candidatos a tratamiento intensivo, no dispongan de donante apropiado, o como puente al trasplante en SMD con blastos medulares > 10% o hasta disponer de un donante no emparentado²¹.

Por su elevada toxicidad y no haber demostrado mejores resultados a largo plazo frente a la azacitidina, la quimioterapia de tipo leucemia aguda mieloblástica debe reservarse a pacientes de alto riesgo, menores de 65-70 años, sin comorbilidad ni citogenética desfavorable.

Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (Epo y darbepoetina), solos o combinados con G-CSF, mejoran la tasa de hemoglobina en un 40% de los casos, especialmente cuando la cifra de Epo endógena es menor de 500 U/L y no hay dependencia transfusional, y es la primera opción en pacientes de bajo riesgo con anemia²². La lenalidomida, un inmunomodulador derivado de la talidomida, consigue la independencia transfusional y la remisión citogenética en más de la mitad de los pacientes de bajo riesgo con delección 5q, por lo que debe considerarse en estos casos. La ATG produce un 30% de respuestas con independencia transfusional prolongada en SMD hipoplásicos de bajo riesgo que presentan el alelo HLA-DR15²³.

Ofrecer el mejor tratamiento de soporte es esencial en todos los casos. Las transfusiones de hematíes deben basarse en la situación clínica. La quelación de hierro con deferasirox debe considerarse en pacientes de bajo riesgo y candidatos a trasplante con sobre carga de hierro. La transfusión de plaquetas debe restringirse a situaciones de hemorragia activa y casos con trombocitopenia grave (por debajo de

20 × 10⁹ plaquetas/L) y otros factores de riesgo de hemorragia. La infección debe ser tratada como en otros pacientes con neutropenia y debe considerarse el uso de G-CSF en infecciones graves²⁴.

PRESENTACION DE CASO CLINICO

Paciente femenino de 25 años de edad, refiere que hace aproximadamente 10 días y sin causa aparente presenta adenopatías cervicales no dolorosas a la palpación, firmes-suaves, móviles, de 1,5 cm de diámetro aproximadamente, además refiere artralgias a nivel de ambas rodillas y produce limitación del movimiento de flexión a 45° en ambas rodillas este dolor es de intensidad moderada 8/10 de tipo Mecánico. Presencia de petequias en ambos antebrazos de 1.0 a 2.0 mm hace 72 horas. Concomitante al cuadro hace una semana presenta astenia, alza térmica no cuantificada además refiere pérdida de peso en los 3 últimos meses. Paciente menciona automedicarse con ibuprofeno de 600 mg VO cada 8 horas durante tres días, pero el cuadro no disminuye e incluso se exagera, motivo por el cual acude a esta casa de salud.

Al examen físico, los signos vitales presentan tensión arterial: 120/70 mmHg, frecuencia cardiaca: 105 lpm, frecuencia respiratoria: 20 rpm, temperatura: 38.5 °C (axilar), Saturación de O₂: 98 %, llenado capilar: 2 segundos.

Paciente lúcido, orientado en tiempo, espacio y persona (Glasgow 15/15). Piel y faneras: presencia de Múltiples petequias de 1.0 a 2.0 mm de diámetro en ambos antebrazos. Cabeza: normocefálica y normosómica. Ojos: pupilas isocóricas y fotoreactivas. Conjuntivas: Pálidas. Fosas nasales: permeables. Boca: hemorragia gingival. Cuello: se palpan dos adenopatías localizadas en cadena cervical anterior izquierda y derecha, firmes-suaves, móviles, no dolorosas de 1,5 cm de diámetro aproximadamente, no adheridas a planos profundos. Tórax: Corazón: R1 Y R2 rítmicos normofonéticos. Pulmones: murmullo vesicular disminuido en bases pulmonares. Abdomen: Blando, doloroso a la palpación superficial y profunda en hipocondrio derecho, se palpa borde hepático de 7 cm por debajo del borde costal en inspiración y los ruidos hidroaéreos están conservados. Extremidades superiores e inferiores: Fuerza y tono conservado, no edema.

A la revisión por sistemas, se encuentra en sistema pulmonar: Murmullo vesicular disminuido en bases pulmonares. Sistema Digestivo: Hepatomegalia. Sistema Musculo esquelético: A nivel osteoarticular presenta dolor a la palpación de las articulaciones de las rodillas con calor y rubor local, limitación del

movimiento de flexión a 45° en ambas rodillas ya que presenta dolor. Sistema Tegumentario: Palidez generalizada

Se realiza eco de abdomen superior donde se evidencia: Hígado: Hepatomegalia, ecogenicidad conservada, no hay lesiones focales ocupantes de espacio, no hay dilatación de vías biliares intra y extrahepáticas, hepatocolédoco de 0,32 cm. Vesícula: Paredes delgadas, regulares, alitiásicas. Riñones: Morfología normal, no se observa ectasias pielocaliciales ni calcificaciones. Al eco doppler flujo vascular conservado. Páncreas: sin alteraciones. Bazo: Forma y situación normal.

En los exámenes complementarios. En la biometría hemática los Glóbulos Blancos: 36.000 mm³, Neutrófilos: 30%, Glóbulos Rojos: 3,2 millones/mm, Hemoglobina: 8 g/dl, Hematocrito: 24%, Eosinófilos: 0.8%, plaquetas: 100.000 /mm³.

Proteínas Totales: 5.82 g/dl, AST: 74.4 mg/dl, ALT: 107.8 U/L, Fosfatasa Alcalina: 452.0U/L, Lactato Deshidrogenasa: 365.0 U/L. Lo que corresponde a las bilirrubinas séricas tenemos: bilirrubinas totales: 2.12 mg/dl, bilirrubina directa: 1.21 mg/dl, bilirrubina indirecta: 0.91 mg/dl. En el ionograma: Na en suero: 148 mEq/L, cloro: 126 mEq/L.

En el frotis de Sangre periférico: se aprecia 4 % de blastos (núcleos irregulares, dentados con nucléolos prominentes y una cantidad moderada de citoplasma).

En el medulograma se observa una consistencia ósea conservada, grumos presentes, celularidad a expensa de blastos, no se observa megacariocitos. Serie eritroide: disminuida. Serie mieloide: disminuida. Serie linfoplasmocítica: normal. Serie megacariocítica: aplasia. Resultado: Se observa medula ósea con gran infiltrado de mieloblastos en un 8 %, grandes, medianos y pequeños sin gránulos en el citoplasma, uno a dos nucléolos y cromatina clampeada

Se determina que el diagnóstico definitivo es un síndrome mielodisplásico, específicamente se trata de una anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1.

DISCUSIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) abarcan un grupo heterogéneo de síndromes de insuficiencia de la médula ósea caracterizados de manera colectiva por una hematopoyesis ineficaz que origina citopenias en la sangre periférica. Si bien, la epidemiología nos indica una mayor prevalencia de casos en hombres de edad avanzada, en el presente caso, la paciente se encuentra dentro del 10% de la población que es joven y mujer.

Como síntoma característico del SMD, tenemos la anemia, que se presenta en el 70-80% de los pacientes, como es en el presente caso que nuestra paciente presenta una Hb de 8 g/dl, la anemia conduce a una reducción de la calidad de vida y del estado funcional. Así mismo, el sangrado en un paciente con SMD puede deberse a trombocitopenia, trastornos plaquetarios cualitativos o trastornos de la coagulación haciendo posible que se puedan presentar sangrados menstruales en abundante cantidad y de una duración de 5 días continuos y esto a su vez exacerba las pérdidas de hierro sérico. Por otra parte, los hallazgos como la palidez se evidencian más cuando la hemoglobina se encuentra por niveles debajo de 10 g /dl, misma que si se presenta en el caso. Mientras que la presencia de las artralgias en ambas rodillas se relaciona con las manifestaciones relacionados con síndromes reumatológicos mismos que se presenta hasta en un 10-15% de los pacientes con SMD. Cabe recalcar, que en pacientes con SMD es poco común que se presente hepatomegalia se debería realizar un diagnóstico diferencial con linfoma.

Es importante realizar un examen diagnóstico adecuado, en nuestro medio fue posible aplicar el frotis de Sangre periférico donde se observó 4 % de blastos (núcleos irregulares, dentados con nucléolos prominentes y una cantidad moderada de citoplasma) y en el medulograma, la serie eritroide y mieloide están disminuidas y la serie megacariocítica indica aplasia. Esto nos es indicativo de acuerdo a los criterios modificados por la OMS, acerca de un SMD con exceso de blastos del tipo 1 o también llamada anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1.

El subgrupo de anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB) incluye pacientes con un recuento de blastos en la médula ósea entre el 5 % y el 20 %, un recuento de blastos periféricos de menos del 5 %, con una mediana de supervivencia indicada de aproximadamente 1 año. El pronóstico es muy heterogéneo en cuanto a supervivencia y riesgo de evolución, probablemente relacionado con el amplio

rango de recuento de blastos medulares¹². En los pacientes con exceso de blastos y cariotipos de alto riesgo, la mediana de supervivencia es de 0,5-1,5 años y la progresión a LMA es casi segura, a menos que el paciente fallezca primero por complicaciones de las citopenias. Las estimaciones pronósticas empeoran con la edad y con la presencia de enfermedades concurrentes²⁰.

CONCLUSIONES

Los SMD son trastornos clonales de la médula ósea caracterizados por una hematopoyesis ineficaz y una predisposición intrínseca a evolucionar hacia una leucemia mieloide aguda. La hematopoyesis alterada se manifiesta clínicamente con el empeoramiento de las citopenias responsables de los síntomas de los pacientes y morfológicamente con mielodisplasia y con la acumulación progresiva de células mieloides inmaduras y blastos. Por lo tanto, el diagnóstico de SMD es siempre un proceso integrado que requiere la combinación de datos clínicos y morfológicos. La clasificación de la OMS proporciona valiosa información pronóstica para la población de pacientes con RAEB y puede identificar a aquellos sujetos con un pronóstico más desfavorable a los que se les deben ofrecer estrategias terapéuticas alternativas.

BIBLIOGRAFÍA

- Santillana GFS, Casterá EM. 208 - Síndromes mielodisplásicos y neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas [Internet]. 19th Editi. Farreras Rozman. Medicina Interna. Elsevier España; S.L.U.; 2023. 1638–1643 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-84-9113-545-6/00208-8>
- Hasserjian RP. Myelodysplastic Syndrome Updated. *Pathobiology*. 2019;86(1):53–61.
- Petzer V, Theurl I, Weiss G, Wolf D. Environmental aspects in myelodysplastic syndrome. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):1–18.
- Fenaux P, Platzbecker U, Ades L. How we manage adults with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 2020;189(6):1016–27.
- Prates V. Síndromes mielodisplásicos: Guía de Diagnostico y Tratamiento. Soc Argentina Hematol [Internet]. 2016;14(3):397–8. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v16n1/hih01100.pdf>
- García-Prada C, Martínez-Cordero H, Patino-Escobar O. Síndrome mielodisplásico en adultos jóvenes: serie de casos Camilo. *Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI)*. 2018;2018(1):9–11.

- Borjas-Gutiérrez C, Daniel Domínguez-Cruz M, Ramón González-García J. Cytogenetics of myelodysplastic syndromes and its impact as prognostic factor. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55(4):481–90.
- Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet.* 2017;383(9936):2239–52.
- Cluzeau T. Síndromes mielodisplásicos. *EMC - Tratado Med [Internet].* 2020;24(4):496–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(20\)44303-X](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(20)44303-X)
- Ilenia Sangiorgio VF, Rizvi H, Calaminici M. Diagnostic approach to myelodysplastic syndromes and related neoplasms. *Diagnostic Histopathol [Internet].* 2021;27(9):380–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2021.06.004>
- Aster JC, Stone RM, Secci RDE, Larson RA, Rosmarin AG. Manifestaciones clínicas , diagnóstico y clasificación de los síndromes mielodisplásicos (SMD). *UpToDate.* 2023;1–48.
- Palacio M, Jaramillo P, Gálvez K. Hallazgos morfológicos en síndromes mielodisplásicos. *Rev Colomb Hematol y Oncol [Internet].* 2021;8(1):62–75. Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/%0A62>
- Koca E, Buyukasik Y, Cetiner D, Yilmaz R, Sayinalp N, Yasavul U, et al. Copper deficiency with increased hematogones mimicking refractory anemia with excess blasts. *Leuk Res.* 2008;32(3):495–9.
- Malley DPO, Grimm KE, Antigens BM. Immunohistology of Bone Marrow , Spleen , and Histiocytic Disorders [Internet]. Sixth Edit. Vol. 117, Diagnostic Immunohistochemistry. Elsevier Inc.; 2019. 137-159.e2 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47732-1.00005-2>
- Nagata Y, Maciejewski JP. The functional mechanisms of mutations in myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2019;33(12):2779–94.
- ClinicalKey. Modelo de pronóstico del síndrome mielodisplásico MDACC. Elsevier [Internet]. 2023;23–5. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/pages-with-widgets/calculadoras-clínicas?mode=list>
- ClinicalKey. Sistema internacional de puntuación de pronóstico del síndrome mielodisplásico. Elsevier [Internet]. 2023;23–5. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/pages-with-widgets/calculadoras-clínicas?mode=list>

- ClinicalKey. Sistema de puntuación de pronóstico internacional revisado (IPSS-R) en el síndrome mielodisplásico primario en adultos. Elsevier [Internet]. 2023;23–5. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/pages-with-widgets/calculadoras-clínicas?mode=list>
- Haferlach T. The Molecular Pathology of Myelodysplastic Syndrome. *Pathobiology*. 2019;86(1):24–9.
- Steensma DP, Stone RM. 96 - Síndromes mielodisplásicos [Internet]. Sixth Edit. *Oncología clínica*. Elsevier España, S.L.U.; 2023. 1798–1820 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-84-9113-520-3/00096-5>
- Urbanitz D. Myelodysplastische Syndrome (MDS). *Ther Inn Krankheiten*. 2018;385–9.
- Saygin C, Carraway HE. Current and emerging strategies for management of myelodysplastic syndromes. *Blood Rev* [Internet]. 2021;48:100791. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100791>
- Trivedi G, Inoue D, Zhang L. Targeting low-risk myelodysplastic syndrome with novel therapeutic strategies. *Trends Mol Med*. 2021;27(10):990–9.
- Steensma DP, Stone YRM. 172 - Síndromes mielodisplásicos [Internet]. 26th Editi. *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna*. Elsevier España; 2023. 1161–1166 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-84-9113-765-8/00172-7>