

CASO CLINICO

Caso clínico. Síndrome Mielodisplásico Hipoplásico.

Aura Niño Brito.

Unidad de Transplante de Médula Ósea.
Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera"
Universidad de Carabobo. Valencia.

Correspondencia: Unidad de Transplante de Médula Ósea
Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera."
Universidad de Carabobo. Valencia.

Teléfono: +58 - 241- 8263519 / +58 – 414 – 3432191

E-mail: auranino@telcel.net.ve

Recibido: enero 2006

Aprobado: marzo 2006

RESUMEN

Caso clínico . Síndrome Mielodisplásico Hipoplásico

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son un conjunto de enfermedades hematológicas caracterizadas por alteración de la función celular (dishemopoyesis) y disminución de cantidad de las células hematopoyéticas (citopenia). Es importante su diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, con transplante de células progenitoras para bloquear su progreso a un proceso mieloproliferativo. Se presenta el caso clínico de una paciente con Síndrome Mielodisplásico Hipoplásico, que después del transplante alogénico de células progenitoras de médula ósea ha tenido una evolución satisfactoria, con remisión completa de la enfermedad.

Palabras clave: Síndrome Mielodisplásico Hipoplásico. Transplante de Médula Ósea. Células Progenitoras.

A Clinical Case of Myelodysplastic Hypoplastic Syndrome

ABSTRACT: Myelodysplastic Syndromes (MDS) are a set of hematological diseases characterized by the alteration of cellular function (dishemopoiesis) and a lessening in the quantity of hematopoietic cells (Cytopenia). Early diagnosis and timely treatment of this condition are of utmost importance in order to prevent its progression into a myeloproliferative process; this treatment consists of a stem cell transplant. As an example of this pathology, a clinical case is presented in which a patient with Myelodysplastic Hypoplastic Syndrome evolved satisfactorily with complete remission of the disease after having received an allogenic transplant of stem cells from the bone marrow.

INTRODUCCIÓN

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son un conjunto de hemopatías de carácter monoclonal que afecta a la célula madre progenitora pluripotencial, con displasia de una o más de las tres líneas de estirpe mieloide y caracterizado por un curso insidioso e inefectividad de la hematopoyesis lo cual ocasiona una o varias citopenias, y tendencia a evolucionar a Leucemia Mieloblástica Aguda (1); de ahí la importancia de divulgar las características relacionadas con diagnóstico, tratamiento y evolución para contribuir con el control clínico. Actualmente, el tratamiento de elección del SMD de los pacientes jóvenes es el trasplante alogénico de células madres o troncales (*Stem Cells*) obtenidas de médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical. Se presenta y discute un caso de una paciente con SMD y trasplante de médula ósea (TMO), con total remisión de la enfermedad.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de raza blanca 24 años, de 70 kg, talla de 1,62 m y superficie corporal de 1,76 m², al momento de diagnosticarle Síndrome Mielodisplásico Hipoplásico (SMDH) el 07-12-2002, con signos clínicos iniciales de palidez de tegumentos cutáneos y mucosos, y debilidad general. Como antecedente, el 9-9-2001 a la paciente le fue diagnosticado dengue hemorrágico, el 22-11-2001 la paciente no había mejorado en su sintomatología, por lo tanto el 29-11-2001 se le realizó un aspirado de médula ósea, a nivel de cresta ilíaca posterior izquierda, obteniéndose:

En la Tabla 1 se muestra la distribución celular de médula ósea, se apreciaron cambios displásicos, con presencia de las tres series hematopoyéticas, en todos los estadios madurativos, con hiperplasia mielode y cambios displásicos, acentuados en serie eritroide y megacariocítica, consistentes en disociación núcleo-citoplasmáticas y binuclearidad en la serie eritroide y megacariocitos mononucleares, apreciándose también linfocitosis

Serie	%
Mieloide	44,5
Mieloblastos	1,5
Metamielocitos	10
Mielocitos	7,5
Cayados	10
Neutrófilos	12,5
Eosinófilos	3
Linfocitos	42,5
Monocitos	3
Eritroide	10

Tabla 1 Resultado del aspirado de médula ósea

Relación M/E = 4,4/1

El 2-06-2002 se llevó a cabo un nuevo examen de la médula ósea encontrándose panhipoplasia moderada en relación a la edad, con elementos de las tres series hematopoyéticas, con buena maduración, sin infiltración neoplásica ni aumento de la densidad reticulínica ni colagenosa, no existiendo evidencias de malignidad. Valores celulares obtenidos: serie mieloide 44,5%; serie eritroide 10%; relación M/E igual a 4,4/1. No se detectaron enfermedades asociadas al diagnóstico ni antecedentes familiares. Recibió inicialmente tratamiento Ácido Fólico 5 mg/día V.O y Decadurabolin 5 mg via I.M.

El 11-09-02 y 01-10-2003 se realizaron estudios de cariotipo de muestra de médula ósea, en 16 metafases el primero y en 20 metafases el segundo (ambos mediante técnica de Bandas "G") determinándose en los dos exámenes cariotipo normal (2). Se descartó hepatitis A (IgM-), Anti-Core HB, hepatitis C y herpes (IgG e IgM). El 15-07-2003 mediante examen ginecológico se diagnosticó ovarios poliquísticos. Ecografía de mama normal. El 31-07-2003 se realizó esperiometría siendo normal, al igual que el ecocardiograma Doppler. Sistema cardiovascular normal, mientras que se diagnosticó por citología vaginal inflamación moderada. En igual fecha, el examen de antígenos eritrocitarios se determinó JKa, JKb y Fy19 con valores de 0, 4+ y 2+ en paciente y en donante (hermana) 4+, 3+ y 3+. La donante y la receptora eran ORh +. La biometría hemática realizada el 30-09-2003 reportó: hemoglobina 9,1 g/dl; hematocrito 30,2%; reticulocitos 2,4%; leucocitos totales 5200 por mm³; neutrófilos 22%; basófilos 1%; linfocito 77%; VCM 100,6 fl

El 03-10-2003 se realizó nueva biopsia de médula ósea (muestra de fragmento de tejido óseo esponjoso de 2,5 x 0,3 cm de consistencia dura). El examen demostró: hipocelularidad en relación con la edad de paciente, con franco predominio de elementos eritroides y nucleoides con arresto incompleto en su maduración, alternando con escasos elementos trombopoyéticos en su mayoría micromegacariocitos, sin cambios de densidad de estroma, en áreas con presencia zonal de material acidofílico de aspecto parcial proteínaceo en el espesor intersticial. Se determinó, en consecuencia, desde el punto de vista histopatológico, que los cambios morfológicos descritos, pudieron estar asociados a la evolución de un SMD, sin fibrosis del estroma y sin incremento de las fibras reticulínicas (2).

Se realizaron exámenes de histocompatibilidad mayor HLA el 01-10-2003, entre la receptora y sus probables donantes (hermano y hermana). Este examen reportó Haplotipos en común entre la receptora y su hermana donante con HLA idénticos (clase I y II). No se encontraron ni autoanticuerpos ni aloanticuerpos donantes específicos en la muestra evaluada (3).

Ingresó a la Unidad de Transplante de Médula Ósea (UTMO) el 08-10-2003, fijándose el día del transplante de médula ósea para el 15-10-2003. Al ingresar a la UTMO, la exploración física de la paciente fue normal, se indicó tratamiento (Tabla 2)

Tabla 2 . Tratamiento indicado al ingreso a la UTMO

Medicamento	Dosis	Profilaxis
Norfloxacina	400 mg BID	
Nistatina	1 millón de UI c/6hs	Descontaminación. Intestinal
Ketoconazol	200 mg BID	
TMP + SMZ	80 mg BID	<i>Pneumocystis Carinii</i>
Aciclovir	250 mg/m ² c/12hs	Herpes simple
Ciclosporina (día -1)	3,4 mg/kg/p/día IV	Prevención Enfermedad injerto contra huésped (EICH)
Metrotexate (días:+3, +6, +11)	15 mg/ m ²	Prevención EICH

La paciente, recibió hidratación con 500 ml de solución 0,45 g/L (50% de solución fisiológica 0,9 g/L más 50% de solución glucosada al 5%) a la cual se adicionó 15 mEq de KCl y 2 mEq de Sulfato de Magnesio. Se comenzó el acondicionamiento el mismo día de ingreso con el esquema BUCY 2 de acuerdo al protocolo establecido por dicha unidad de transplante, administrándose Busulfán 70 mg vía oral cada 6 horas, desde el 08-10-03 (día -7 antes del TMO), hasta el día 14-10-03 (día -1) y Cyclofosfamida: 4200 mg en 250 ml de solución de dextrosa a pasar en 1 hora (10 am); durante los días - 3 y - 2.

Primer episodio febril el día -1 en fase de neutropenia no relacionado con el catéter, administrándosele Imipenem, 500 mg diluidos en 100 cc de dextrosa al 5% administrados vía E.V. en 30 minutos cada 6 horas / 21 días; más Vancomicina, 1 gr diluido en solución dextrosa al 5% administrado vía E.V. en 1 hora cada 12 horas / 21 días. El 15-10-03, se realiza el transplante, (previa inserción del catéter de Hickman en aurícula derecha en la unión con la desembocadura de la vena cava). El volumen total infundido fue de 956 ml, con un número total de células nucleadas infundidas de $245,53 \times 10^8$ y un número total de células mononucleares infundidas de $81,43 \times 10^8$.

A partir del día +27 (después del TMO) recibió: Sandimun (400 mg BID); Magnesio (500 mg BID); Omeprazol (20 mg en ayunas); Ulcón (10 cc c/6hs vía oral); Ácido Fólico (5 mg/día) e Iberol C (1 tableta/día). La reacción al TMO fue positiva, obteniéndose los siguientes parámetros: > 500 neutrófilos (día +16) y > 1000 (día +19); 20.000 plaquetas (día +17) y > 50.000 (día +18) y > 100.000 (día + 28). La paciente presentó como complicaciones mucositis grado I (días +4 hasta +8); gastritis medicamentosa moderada (días +5 a +9); toxicidad hepática leve (día +5); hipertensión arterial ocasional controlada con Anlopidina 5 mg/día V.O.; segundo episodio febril (días +14 al +20) por infección a *K pneumoniae* (vía catéter) se le administra (día +19) Sulperazona 1 ampolla vía E.V cada 8 horas, se rota a Maxipine 2 gr via oral cada 12 horas más Amikacina 500 mg BID, retirándose catéter (afebril a las 14 horas); A los 100 días del TMO presentó Enfermedad

Injerto Contra Huésped (EICH) de tipo crónico. Las manifestaciones clínicas del EICH crónica en esta paciente estuvieron dadas por lesiones liquenoides de piel, lesiones papulares y eritema difuso. Se presentó eritema de mucosas orales, con dolor y resequeadad de la misma. Los signos gastrointestinales fueron disfagia, anorexia, pérdida de peso. Esta complicación fue tratada con la asociación de: Esteroides más Ciclosporina, de la siguiente manera: Ciclosporina oral: 6 mg / kg c/12 hs, más Prednisona 1mg / kg / d en forma alterna.

El día 27-01-2004 se practicó aspirado de MO de control (día +104), obteniéndose médula ósea hiper celular, con presencia de las tres series hematopoyéticas con estadios madurativos, abundantes megacariocitos y algunos neutrófilos hipersegmentados. Se le indicó y mantuvo tratamiento con Thalidomida 100 mg / día, Inmuran 100 mg / día y Bactrimel 1 tableta / día.

El día 28-04-06 se realizó estudio hematológico de control (día + 965), obteniéndose los siguientes valores hematológicos: hemoglobina 13,1 g / dL, plaquetas 348.000 / uL y neutrófilos de 2.040 / uL. La paciente presentó buenas condiciones generales a excepción de áreas de hipopigmentación en la cara, cuello y cuero cabelludo, y resequeadad de ojos y boca. Actualmente es tratada con Thalidomida y Bactrimel 1 tableta BID. (5).

DISCUSIÓN

Desde el inicio, la paciente no presentó signos ni síntomas perjudiciales para la evolución posterior al trasplante. Dentro de los parámetros hematológicos es importante destacar en médula ósea cambios displásicos sin signos de malignidad y escasos blastos (1,5%) y no se presentaron enfermedades asociadas al diagnóstico y su cariotipo fue normal. El estudio de oncógenes no presentó alteraciones.

El EICH crónico en la paciente es la principal complicación tardía del TMO alogénico y su incidencia es aproximadamente de 20 a 40 % en pacientes que sobreviven más de 100 días después del trasplante (6). El EICH podría ser determinado por el reconocimiento inmunológico de antígenos menores. Se ha reportado EICH crónico después de TMO singénico y autólogo lo que sugiere un componente auto reactivo en su patogénesis (7). Por ello las complicaciones infecciosas son recurrentes y causa común de muerte. Sin embargo la paciente logró recuperarse. Egresó el 07-11-2003 en excelentes condiciones generales. El último mielograma realizado el 28-04-2006 arroja resultados normales en todos los parámetros evaluados. La paciente se encuentra actualmente en buenas condiciones generales, sin signos del SMD.

CONCLUSION

La paciente tiene características clínicas compatibles con un pronóstico favorable, tales como la edad (8) y el sexo (9) ya que los SMD demuestran un ligero predominio de mortalidad en el sexo masculino y el riesgo de mortalidad incrementa notablemente en pacientes mayores de 40 años, más importante aún, la paciente tiene una puntuación de cero (0) según el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS) lo cual la califica en una categoría de bajo riesgo (10) y un promedio de supervivencia elevado.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Souza F T, Ornellas M H, De Carvalho L. O, Tabak, D, Abdelhay E. Chromosomal alterations associated with evolution from myelodysplastic syndrome to acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2000; 24: 839 – 848.
2. Morel P, Hebbarm M, Lai J L, Duhamel A, Preudhomme C, Wattel E, Bauters F, Fenaux P. Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases. *Leukemia* 1993; 7:1315 - 1323.
3. Rios A, Canizo M C, Sanz M A, Vallespi T, Sanz G, Torrabadella M, Gomis F, Ruiz C, San Miguel J F. Bone marrow biopsy in myelodysplastic syndromes: morphological characteristics and contribution to the study of prognostic factors. *Br J Haematol* 1990; 75: 26 – 33.
4. Sanz G F, Sanz M A, Vallespi T, Canizo M C, Torrabadella M, Garcia S, Irriguible D, San Miguel J F. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients *Blood*. 1989; 74: 395 – 408.
5. Raza A, Meyer P, Dutt D, Zorat F, Lisak L, Nascimben F, du Randt M, Kaspar C, Goldberg C, Loew J, Dar S, Gezer S, Venugopal P, Zeldis J. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2001; 98: 958 - 965.
6. Greenberg P, Young N, Gatterman N. Myelodysplastic syndromes. *Haema*. 2002; 87: 136 – 147.
7. Wagner J, Seidel K, Boeckh M, Storb R. Biology of blood and marrow transplantation. *BMTR*. 2000; 6: 633 – 639.
8. Benetaus L, Bourantas K. Myelodysplastic syndromes. *Haema*. 2005; 8:21-36.
9. Mirza I, Garzon R, Burns J, Edwards L, Kloss R. Detection of risk groups in myelodysplastic syndromes. *Haema*. 2002; 87:9 -16.
10. Greenberg P, Cox C, LeBeau M. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997; 89: 2079 – 2088.