

Cas clínic citològic

Rosario López

Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Sant Joan de Déu
Althaia. Xarxa Assistencial de Manresa



**XXXVII Diada de la Societat Catalana d'Hematologia i Hemoteràpia:
Actualitzacions en síndromes mielodisplàsiques. Barcelona 2013**

Servei d'Hematologia

- Albert Altès
 - Mireia Constans
 - Elena Cabezudo
 - Rosario López
 - Jaume Orriols
- **Hematología clínica**
 - **Citología**
 - **Hemostasia y Trombosis**
 - **Hemoterapia**

Primera visita

Motivo de consulta

Enero 2010. Varón de 67 a remitido por neutropenia en analítica de rutina
Hb 13,6 g/dl VCM 98 fl, Leucos 3.3 10⁹/l, **neutrófilos 0.6 10⁹/l**
Plaq 139.10⁹/l Folato y vit B12 normales. Bq hepática y renal normal, LDH,
perfil tiroides normal, reticulocitos 1,6%, Dosificación de Ig normal. VSG normal

Antecedentes

No DM, No HTA, No DLP

No alergias conocidas

IQ: Amputación por accidente dedo índice mano D. Amigdalectomía.

Jubilado, vida normal

No hermanos

Tratamiento habitual: no

Enfermedad actual

Asintomático

Exploración Física

Normal, no adenopatías ni visceromegalias

Estudio inicial

Hemograma:

Hb 13.7 g/dL, VCM 101.1 fl, Leucocitos $2.8 \times 10^9/L$, **Neutrófilos $0.6 \times 10^9/L$** ,
Plaquetas $137 \times 10^9/L$.

Morfología de sangre periférica: condensación cromatínica anómala, hipogranulación en algunos neutrófilos. Reticulocitos absolutos $50.000 \times 10^6/L$ (normales)

Hemostasia: INR 1.0, APTT 0.9

Bioquímica:

Función renal, hepática y LDH normal, Vit b12 , folato, ferritina y proteinograma normal

Serologías víricas : HIV, Hepatitis B y C, negativas

Autoinmunidad: Ac. anti-nucleares y FR negativos

Ecografía abdominal: leve esteatosis hepática

Estudio medular

Aspirado medular marzo 2010:

Consistencia ósea: Normal. Grumo normocelular

Megacariocitos en proporción conservada, 25% formas displásicas

Serie eritropoyética: 31%, cromatina megaloblástica ocasional y algún binucleado, 12% de elementos displásicos

Serie mielopoyética: 49%, mayoría de elementos presenten rasgos displásicos, marcada degranulación, clumping, hiposegmentación, 4% blastos, tipo I y tipo II

3% monocitos, 16% linfocitos aspecto maduro, 1% cels. plasmáticas sin atipias

Ferro medular macrofágico normal. Sideroblastos tipo I:38%, II:18% . No anillos

SP: Neutrófilos degranulados, clumping (condensación anómala cromatina), pseudopelger.

Impresión diagnóstica

Compatible con SMD tipo Citopenia refractaria con displasia multilinea (OMS)

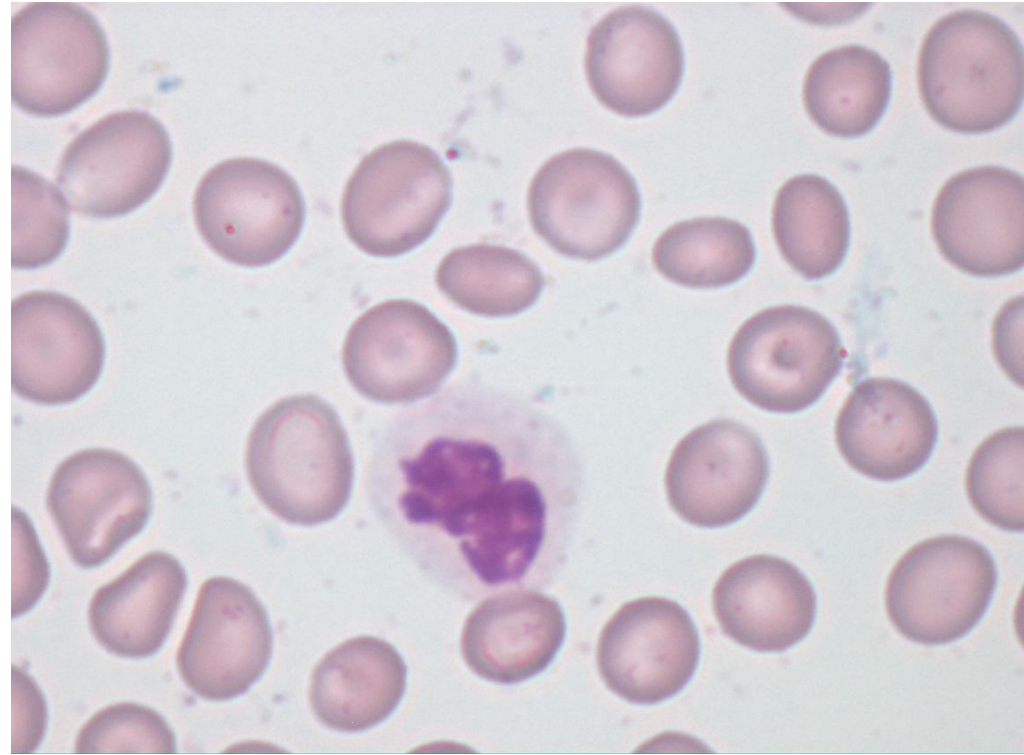
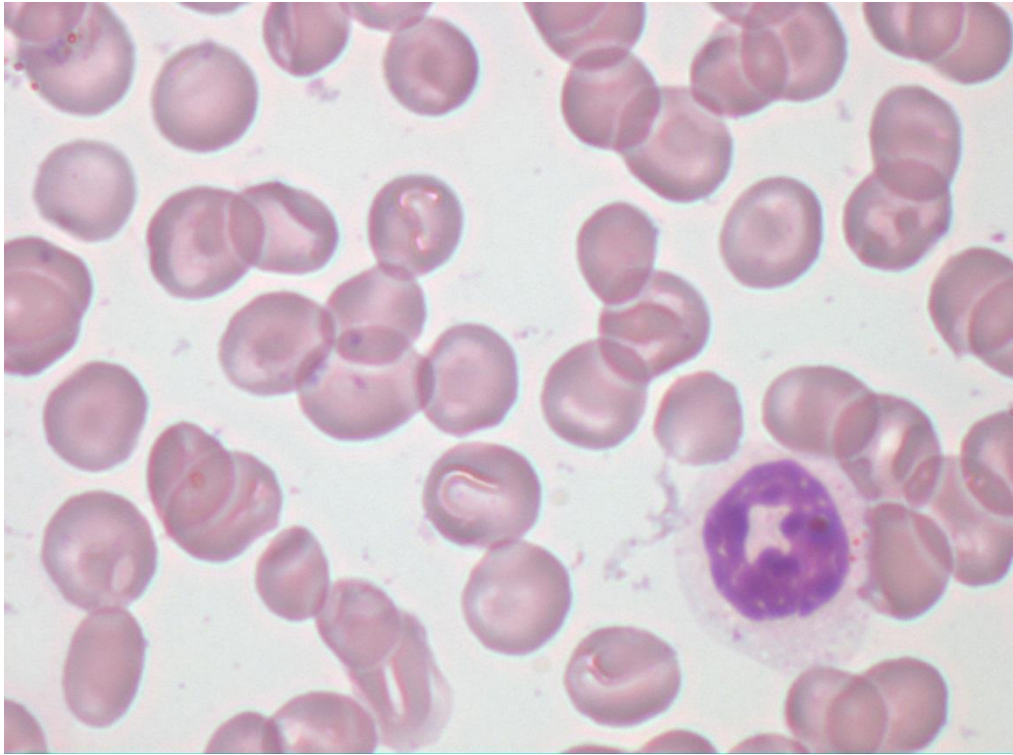
Estudio medular

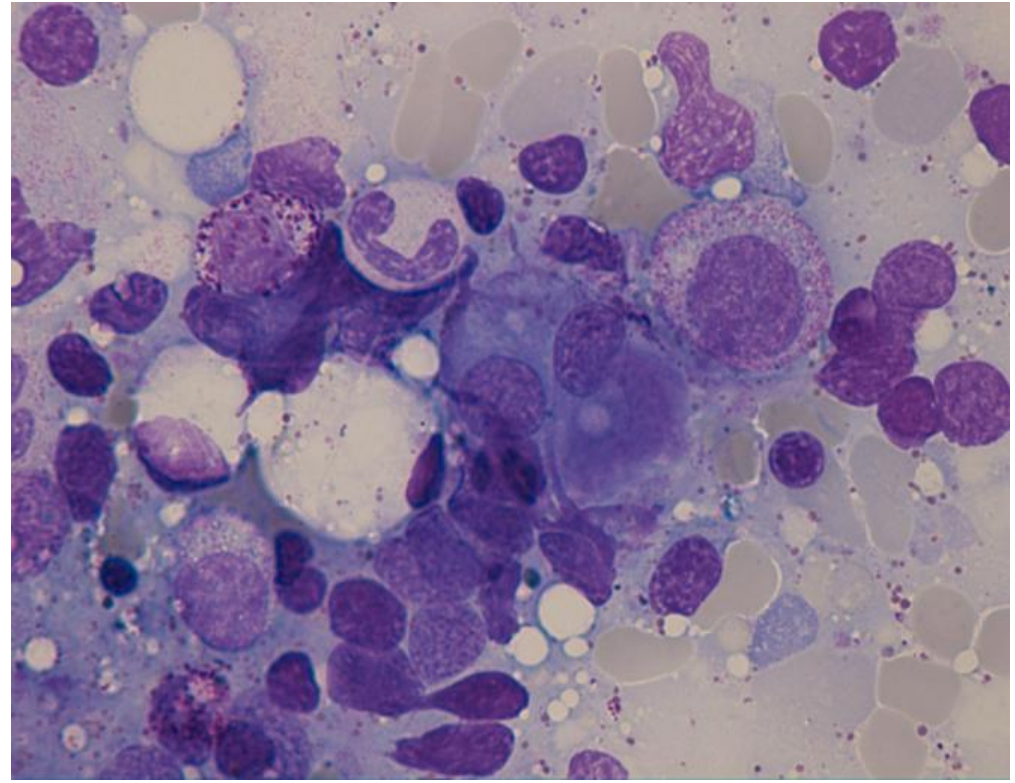
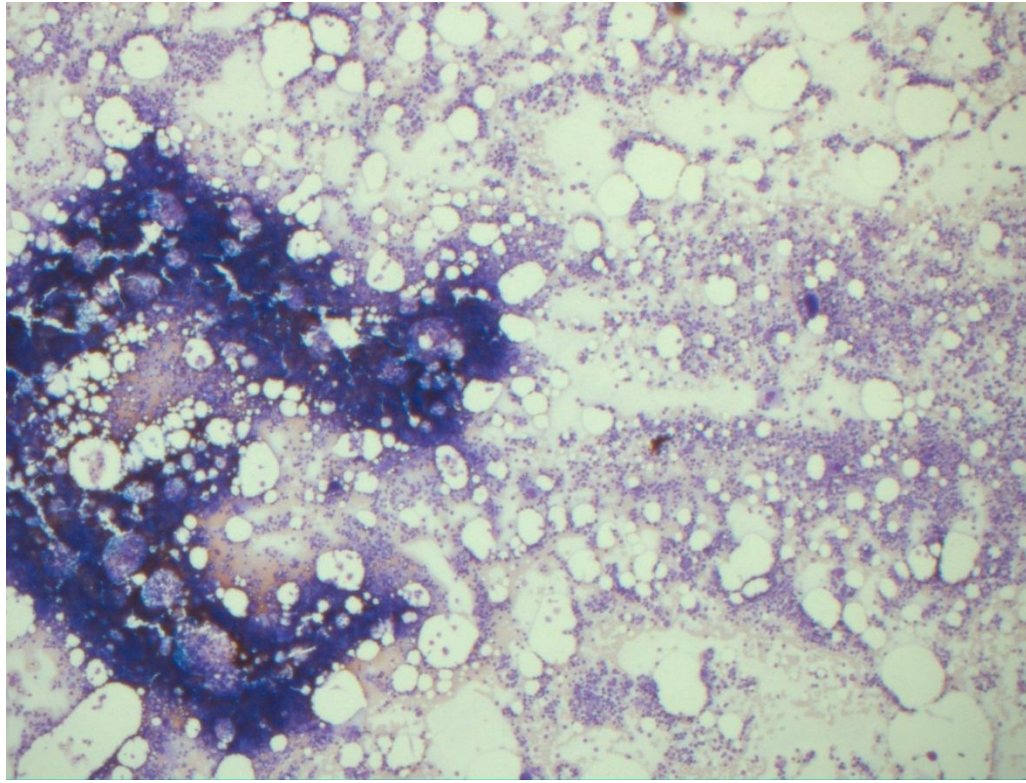
Inmunofenotipo :

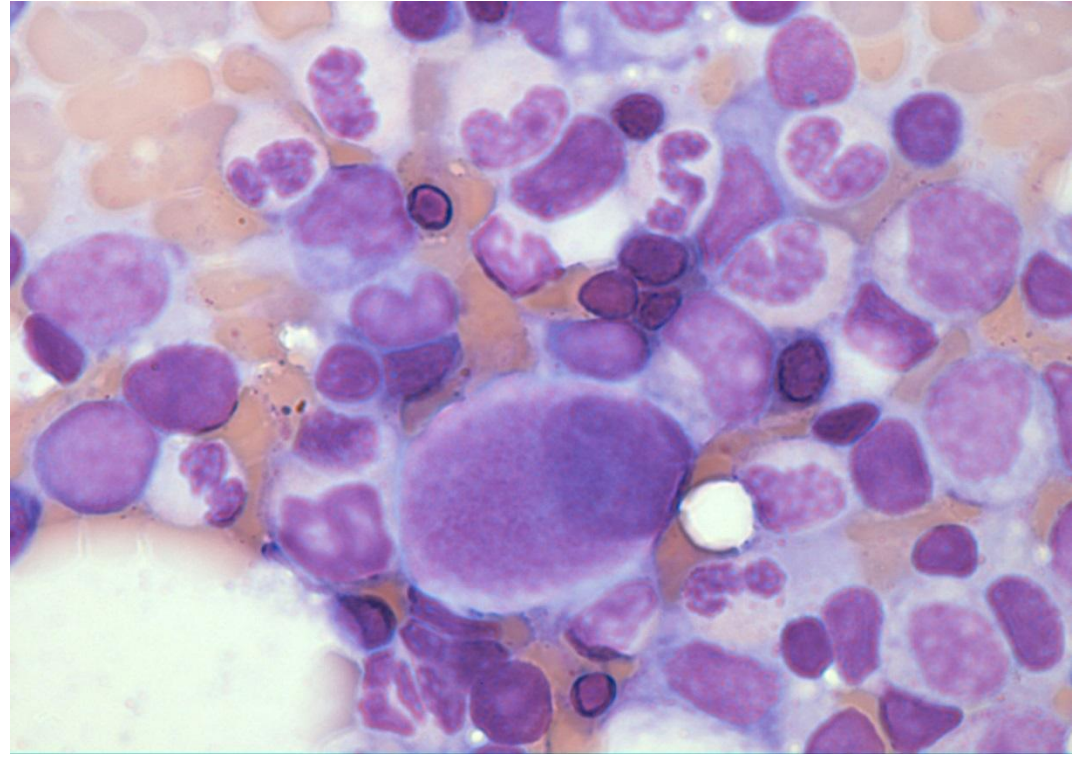
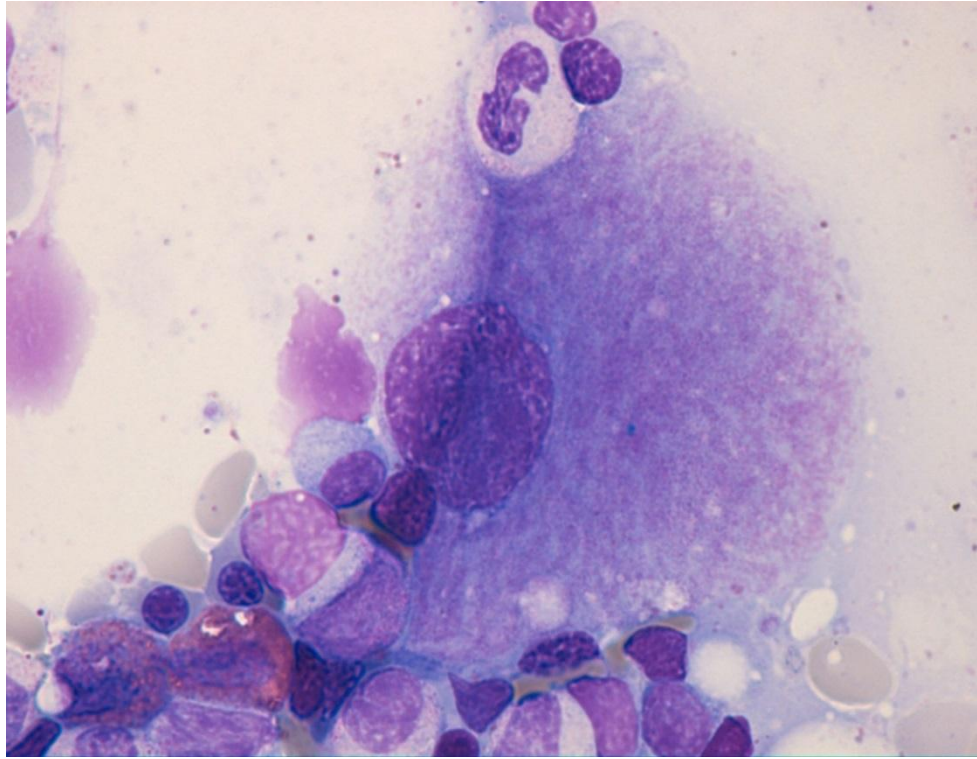
Blastos mieloides sin expresión de CD15, que expresan CD34, CD117, HLA-DR y CD7

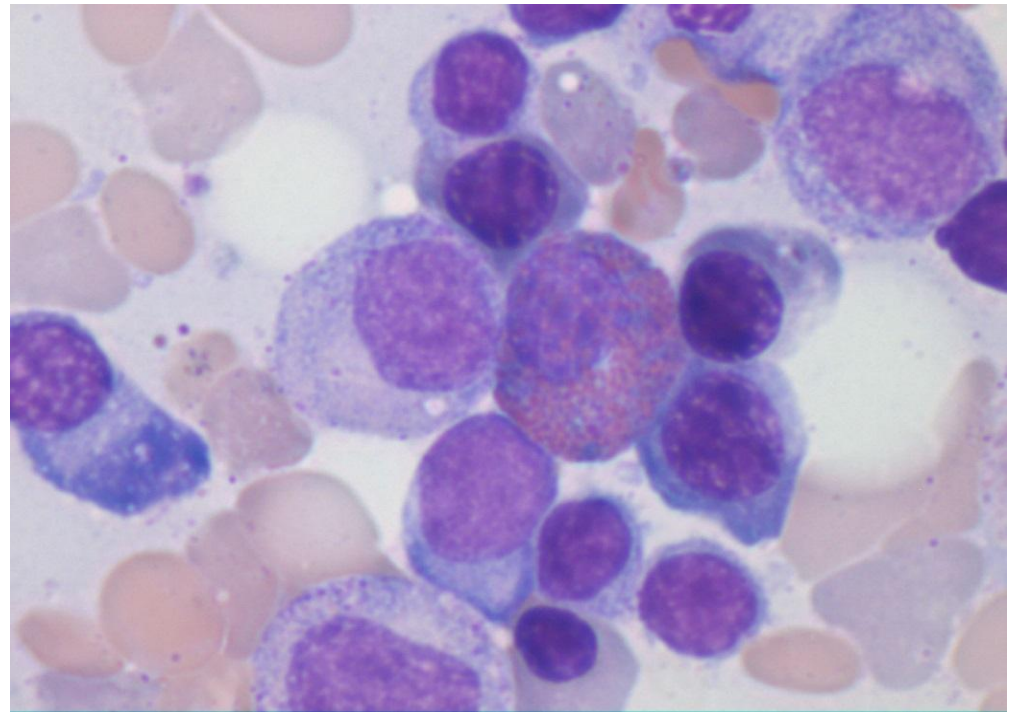
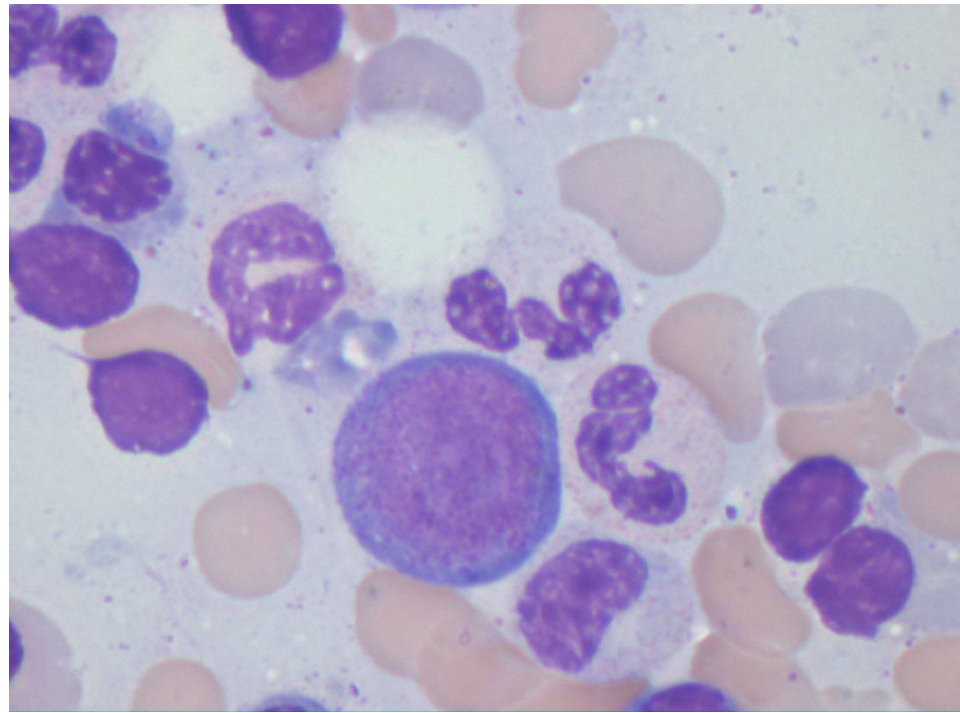
Cariotipo:

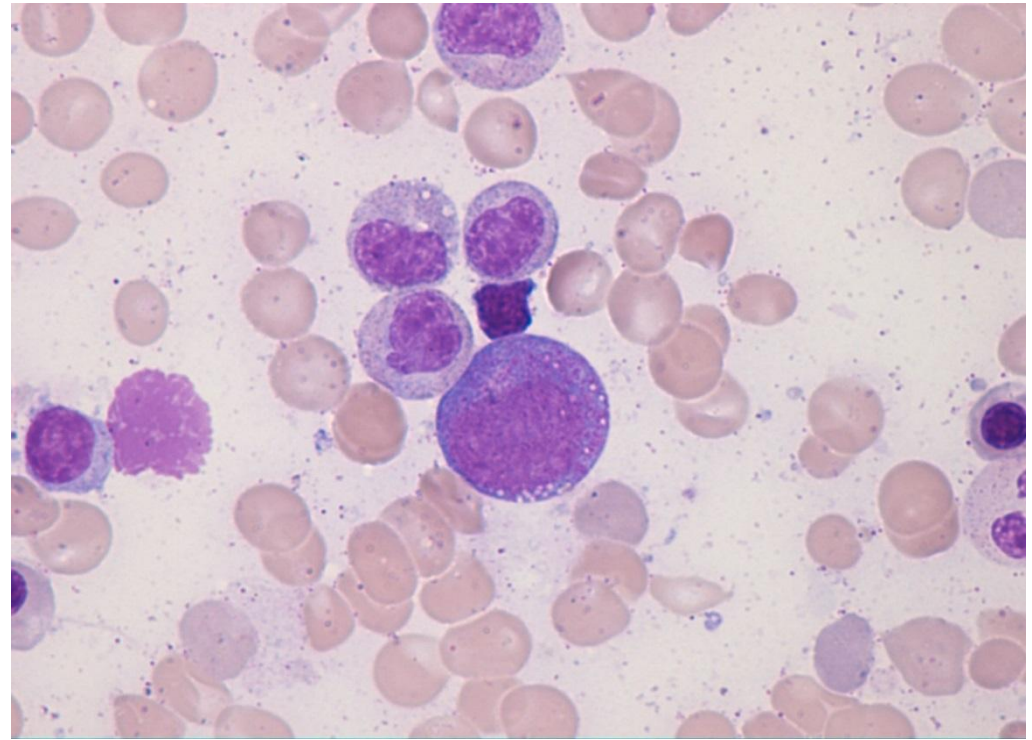
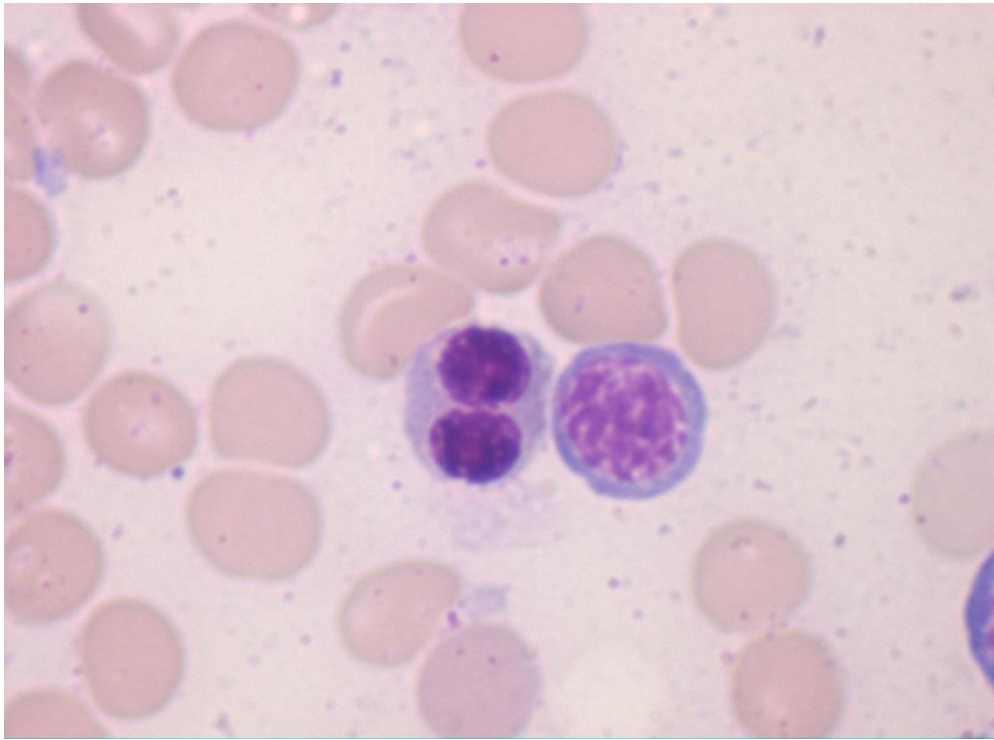
46XY [20] (no FISH)

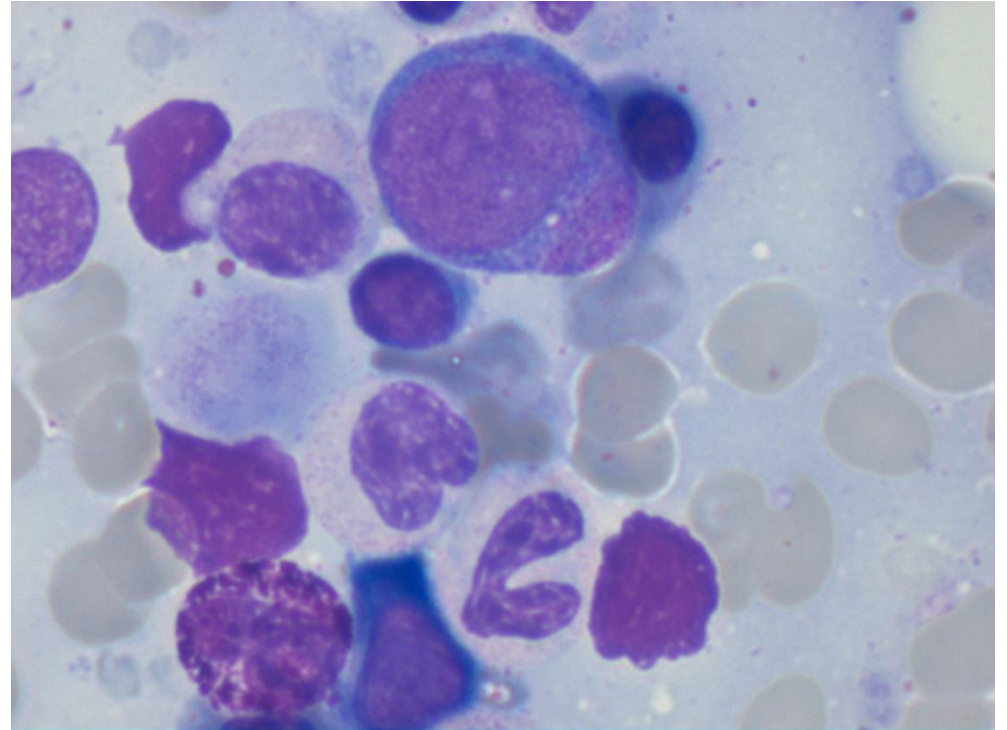
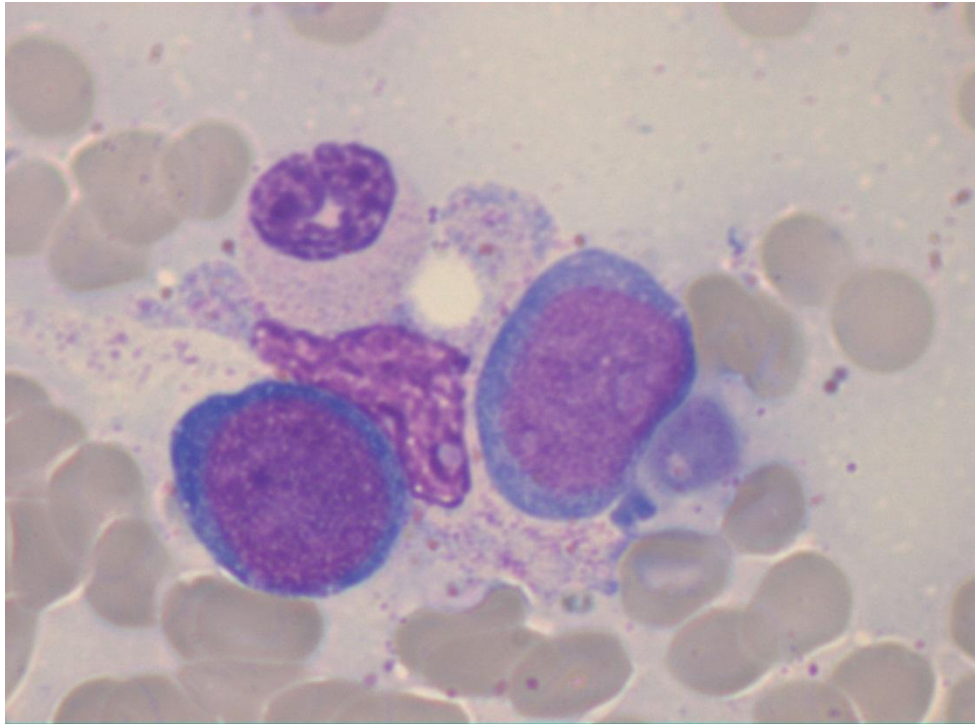












Valoración

SMD tipo Citopenia refractaria con displasia multilinea (OMS)

Paciente de 67a sin comorbilidades

IPSS: bajo riesgo, 0 Puntos (< 5% blastos, cariotipo bueno, 1 citopenia)

WPSS: bajo riesgo, 1 Punto (CRDM, no requerimientos transfusionales, cariotipo bueno)

IPSS bajo riesgo:

- ❖ Supervivencia mediana aprox. 5,7 a
- ❖ Evolución a LAM del 25 % del grupo en 9 a

WPSS bajo riesgo:

- ❖ Supervivencia mediana aprox. 66-72 m
- ❖ Evolución a LAM en 5 a entre 14-24%

No tratamiento. Control clínico y analítico

Evolución

Estabilidad clínica y analítica hasta junio 2011 (18 meses desde primera visita)

Analítica junio 2011: Hb 11.3 g/dL, VCM 109.0 fL, Leucocitos 3.2 10⁹/L, Neutrófilos 0.6 10⁹/L, Plaquetas 133 10⁹/L. Bioq normal incluida LDH, ferritina

Analítica septiembre 2011: Hb 8.8 g/dL, VCM 106.2 fL, Leucocitos 2.8 10⁹/L, Neutrófilos 0.6 10⁹/L, Plaquetas 89 10⁹/L, Bioq normal incluida LDH, pero ferritina 435 ng/ml (<336). EPO basal 41.9 U/l

Estudio medular progresión

Aspirado medular septiembre 2011:

Consistencia ósea normal. Grumo medular hiper celular

Megacariocitos: disminuidos y displásicos

Serie eritropoyética: 26%, displasia en 20% de elementos

Serie mielopoyética: 58%, mayoría de elementos con rasgos displásicos, marcada degranulación, cumpling, hiposegmentación, 6% blastos tipo I y tipo II

2% monocitos, 13% linfocitos aspecto maduro, 1% cels. plasmáticas sin atipias

SP: Anisocitosis , eliptocitos, dianocitos, 1% blastos, displasia neutrófilos

Impresión diagnóstica:

SMD tipo Anemia Refractaria con Exceso de Blastos tipo 1

Citogenética: 46XY [20], **FISH:** 5q, 7q, 20q, trisomía 8, negativas

Valoración progresión

SMD tipo Anemia Refractaria con Exceso de Blastos tipo 1

Paciente de 69 a, sin comorbilidades, 18 m del diagnóstico

WPSS (2011): alto riesgo, 3 Puntos (AREB-1, anemia severa, cariotipo bueno)

WPSS (2011), alto riesgo

- ❖ Supervivencia del 50% del grupo entre 20-30 m
- ❖ Evolución a LAM del 50% del grupo entre 20-60 m

IPSS: riesgo intermedio 1, 1 Punto (6% blastos, cariotipo bueno, 2 citopenias)

IPSS, riesgo intermedio 1

- ❖ Supervivencia mediana aprox. 3,5 a
- ❖ Evolución a LAM del 25 % del grupo en 3,3 a

Tratamiento AEE

Candidato a tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis

Modelo predictivo para el tratamiento con AEE en SMD

	<u>0 puntos</u>	<u>1 punto</u>
Necesidades transfusionales	< 2 CH/mes	≥ 2 CH/mes
EPO sérica	< 500 UI/L	≥ 500 UI/L

Puntuación Respuesta Caso 0 puntos: 74%

(Hellström-Lindberg et al. Br J Haematol 2003)

Tratamiento AEE

Iniciamos tratamiento con eritropoyetina

EPO 30 000 u /sem, a les 4-6 semanas

NO RESPUESTA

EPO 60 000 u/sem, a les 4-6 semanas

NO RESPUESTA

+ G-CSF 30 mu /sem, a les 4-6 semanas

NO RESPUESTA

EPO 80 000 u/sem (a más del G-CSF)

NO RESPUESTA

STOP por falta de respuesta

Evolución

Primera transfusión: enero 2012, a los 2 a de primera visita

Aspirado medular marzo 2012: (6m de último y por falta de respuesta a AEE)

Impresión diagnóstica: SMD tipo Anemia Refractaria con Exceso de Blastos tipo 1

Citogenética y FISH normales

Requerimientos transfusionales:

Hasta mayo 2012: 2 CH / 4 sem

A partir de mayo 2012: 4 CH / 4 sem

Analítica junio 2012: Hb 7.3 g/dL, Leucocitos 2.7 10⁹/L, Neutrófilos 0.8 10⁹/L, Plaquetas 20 10⁹/L, Ferritina 860 ng/mL (< 336), Bilirubina total 2.6 mg/dL. LDH 630 U/L

Valoración

SMD tipo Anemia Refractaria con Exceso de Blastos tipos 1

Paciente de 70 a sin comorbilidades, ECOG 1, alto requerimiento transfusional y falta de respuesta AEE, a los 26 m del diagnóstico

IPSS-R: alto riesgo, 6 Puntos (6% blastos, cariotipo bueno, Hb < 8, plaq < 50, PMN < 0,8)

WPSS (2011): alto riesgo, 3 Puntos (AREB-1, anemia severa, cariotipo bueno)

Valoración progresión

WPSS 2011, alto riesgo

- ❖ Supervivencia del 50% del grupo entre 20-30 m
- ❖ Evolución a LAM del 50% del grupo entre 20-60 m

IPSS-R, alto riesgo

- ❖ Supervivencia mediana aprox. 1.6 a
- ❖ Evolución a LAM del 25 % del grupo en 4 a

Se decide tratamiento con 5-azacitidina

Tratamiento 5-azacitidina

Predicción de respuesta

No factores negativos de respuesta (tratamiento previo Ara-C, > 15% blastos MO, o cariotipo anormal)

Sí factores negativos para SG: alto requerimiento transfusional (>4 CH/8 semanas)

(Itzykson R, Blood 2011)

Primer ciclo: julio 2012

Tolerancia: sólo toxicidad hematológica (trombopenia muy severa y sintomática)

Requerimientos transfusionales durante tratamiento :

2 CH + 1 pool de plaquetas / 2 semanas (diátesis cutáneo-mucosa)

Quelación: Sept. 2012 EXJADE 1000 mg/d x > 20 unidades CH y Ferritina 1407 ng/ml

Tratamiento 5-azacitidina

Valoración respuesta post 4 ciclos

Analítica octubre 2012:

Hb 6.8 g/dL, Leucocitos 3.9 10⁹/L, **Neutrófilos 1.5 10⁹/L**, Plaquetas 6 10⁹/L

Aspirado medular octubre 2012:

Celularidad global aumentada

Megacariocitos: Prácticamente ausentes

Serie eritropoyética: 29%, displasia 38% de elementos

Serie mielopoyética: 53% marcada displasia, **1% blastos**

2% monocitos, 15% linfocitos, 1% cels. plasmáticas

SP : Anisocitosis 2% eritroblastos, 1% blastos, marcada displasia neutrófilos, degranulación, clumping, alteraciones en la segmentación nuclear.

Estudio citogenético : cariotipo normal

Tratamiento 5-azacitidina

Conclusión:

Disminución % blastos, aunque persiste displasia.
Mejora neutropenia, pero no serie roja y plaquetar

Decisión terapéutica:

Seguir tratamiento con ciclos de 5 días

Requerimientos transfusionales:

2 CH hematíes + 1 pool de plaquetas/ semana

Final tratamiento:

Después de 6 ciclos, no mejora hematológica, diciembre 2012

Valoración no respuesta tratamiento

Ensayos clínicos: Se revisa esta posibilidad en hospitales referencia pero no encontramos en ese momento

Tratamiento soporte:

- ❖ Transfusiones hematíes y plaquetas, si diátesis hemorrágica
- ❖ Quelación

Ultima semana:

Incluido en ensayo clínico con eltrombopag, para mejorar trombopenia, H. Clínic

Quelación

Inicio:

Set 2012, Deferasirox 10-20 mg/kg/d, 2 comp de 500 mg / día, ferritina 1407 ng/ml

Toxicidad: Gastrointestinal, náuseas y dolor abdominal, disminución dosis a 500 mg/ d

No respuesta, falta cumplimiento, enero 2013 ferritina 4354 ng/ml

Segunda línea:

Enero 2013, Deferoxamina, 50 mg/kg/d x 5 días/ semana, infusión sc continua 24 h

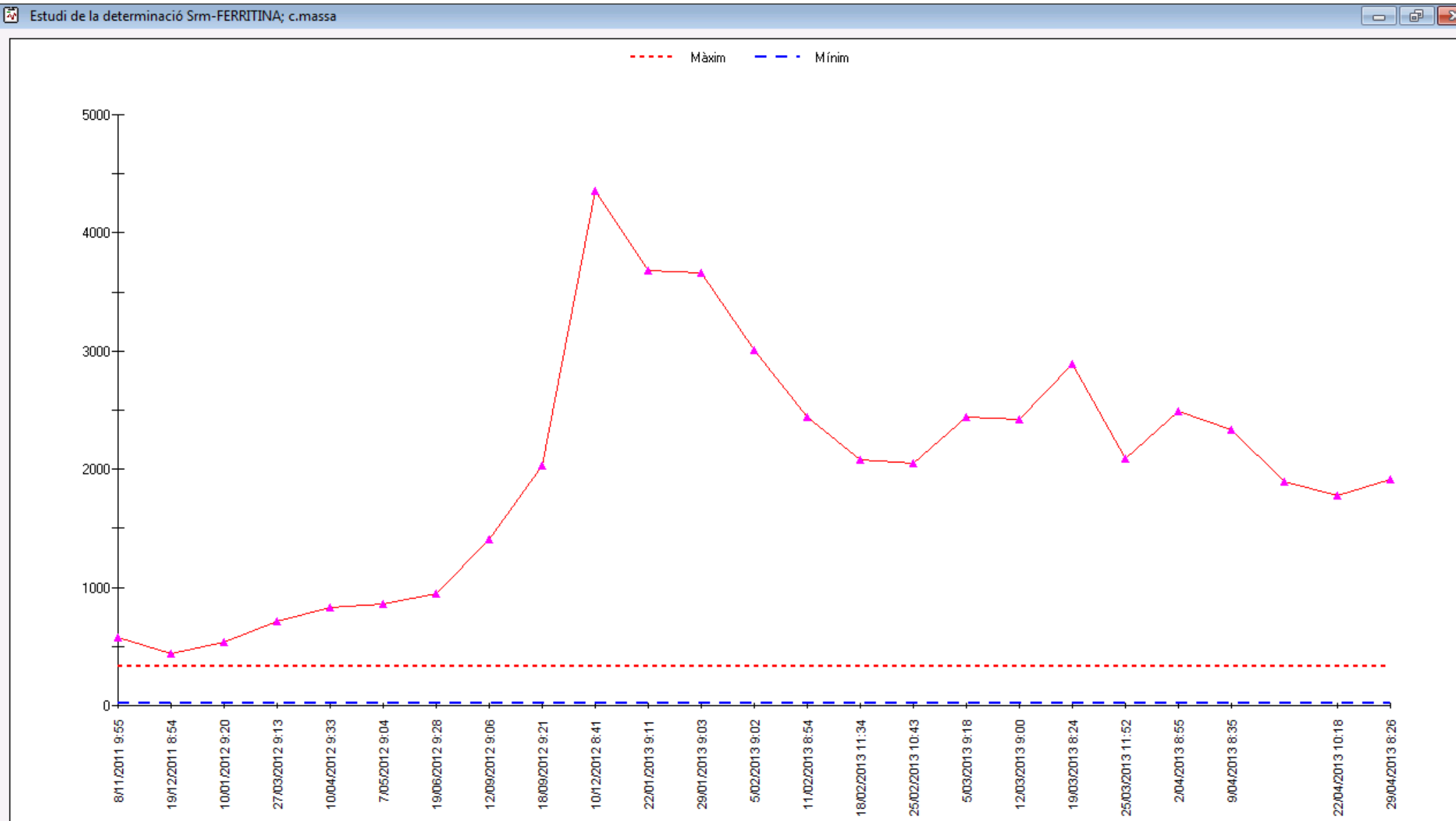
Toxicidad: No

Sí respuesta: Ferritina actual 1774 ng/ml

Evolución: Intento de reducción del nº de días de infusión a 3 d /sem a demanda del paciente, pero ferritina se mantiene > 2000, y volvemos a 4-5 días /sem.

Actualmente pendiente revisar asociaciones de 2 quelantes

Evolución ferritina



Quelación

Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD). Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Quelación

Transfusiones repetidas = sobrecarga férrica (SF)

Sobrecarga férrica tiene impacto sobre supervivencia, la insuficiencia cardíaca es una de las consecuencias más mortales

Edad avanzada + enfermedades asociadas hacen que la toxicidad de la SF sea más importante que la observada en niños con talasemia

El nº de transfusiones y la ferritina tienen valor pronóstico negativo sobre la supervivencia

El tratamiento quelante ha conseguido mejorar la función de órganos afectados por SF y la Supervivencia (*). Los quelantes eliminan hierro de las células (corazón, hígado), también se unen y disminuyen el hierro no unido a transferrina (NTBI) y el plasmático lábil (LPI)

Las pautas de tratamiento iniciadas en SMD se han extrapolado de la experiencia en el tratamiento de pacientes con Talasemia pero tenemos que ser conscientes que la situación es diferente, edad, enfermedad, tolerancia fármacos

* (Remacha . Abstract ASH 2012)

Quelación

Pacientes candidatos:

- SMD que reciben transfusiones periódicas con una esperanza de vida > 1 a
- SMD con SF que sean candidatos a TPH

Fármacos:

- Deferoxamina, eficaz pero mala adhesión al tratamiento per adm. sc y diaria
- Deferasirox (Exajade) eficaz, vía oral, algunos efectos adversos, primera elección

Monitorización de la SF:

Determinación de ferritina y sat. transferrina cada 3 m y aconsejable RMN hepática y cardíaca indicada en seguimiento

Objetivo: disminuir y mantener la SF en unos niveles que no causen daño visceral, mantener ferritina < 1500 ng/ml i ferro hepático per RM < 7 mg/g (\pm 100 micromol/g)

Inicio precoz:

si dependencia transfusional últimos 6 meses, con \geq 10 CH y/o Ferritina > 1000 ng/ml

Quelación

Deferasirox

Dosis 20-30 mg/kg/d, si no se consigue quelación aumentar hasta 35mg

Si ferritina entre 500-1000 ng/ml y hierro hepático controlado dism. dosis

Si se llega a ferritina < 500 ng/ml y hierro hepático controlado, considerar suspensión, pero si el paciente sigue en régimen transfusional periódico y la sat Transferrina > 60% es más adecuado reducir la dosis y mantener el tratamiento

Efectos adversos relevantes: I. Renal

Rash cutáneo

Trastornos GI (muy frecuentes, hasta 59%)*

Elevación transaminasas

Efectos adversos conocidos, reversibles con suspensión temporal del tratamiento, reinicio a dosis menor y escalar 5 mg/Kg /d per semana

*(Gattermann . Abstract International symposium MDS 2013)

Deferasirox: recomendaciones ante síntomas digestivos

- Los trastornos digestivos son frecuentes
- Informar al paciente para evitar que deje la medicación, ya que suelen ser leves y se autolimitan
- Frecuencia y duración de los efectos secundarios:
 - Náuseas: 10%
 - Vómitos: 9%
 - Dolores abdominales: 14%
 - Diarrea: 12%
- Prescribir tratamiento sintomático
- Retrasar la toma de deferasirox por la tarde-noche (30 min antes de la comida o, preferiblemente, 2 h después)
- Hacer coincidir con la ingestión de alimentos
- Tomar con agua en vez de con zumo
- En algunos países se utilizan agitadores mecánicos (*shakers*) para obtener una mejor dispersión de la solución acuosa de deferasirox, con lo que se ha descrito mejor tolerancia digestiva

Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD). Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Quelación

Deferoxamina

Primer quelante en práctica clínica, experiencia de más de 40 a

Reacciones locales, náuseas, cefalea, mialgias, toxicidad auditiva y oftalmológica

Dosis de 25-60 mg/kg/d en 8-24 h infusión continua

Asociaciones deferoxamina y deferasirox

Experiencia en talasemia: Terapia simultánea o secuencial

(Grady, Haematologica 2013)

(Lal, Blood cells, M and Dis 2013)

En SMD comunicaciones de casos, no estudios

(Cerchione , abstract International symposium MDS 2013)

Quelación, respuesta hematológica

La administración de quelantes se asocia con disminución de requerimientos transfusionales y mejora de las citopenias en algunos pacientes, incluyendo SMD

(Gattermann N, et al. Hematologic responses with deferasirox therapy in transfusion-dependent myelodysplastic syndromes patients. Haematologica 2012)

(Ricco . Abstract International symposium MDS 2013)

Objetivo y diseño del estudio

Evaluar la respuesta hematológica (criterios IWG) en una cohorte de pacientes SMD y dependencia transfusional durante un año de tratamiento con deferasirox

Tiempo hasta respuesta hematológica: número de días des de la primera dosis hasta respuesta

341 pacientes SMD con SF incluidos en el estudio EPIC
No tratamiento concomitante para SMD

Hb pre-tratamiento <11g/dL
o requerimiento transfusional
de >4 CH / 8 sem



Respuesta eritroide
Incremento Hb ≥ 1.5 g/dL o
reducción a < 4 CH /
8 semanas

Plaquetas pre-tratamiento
<100 x 10⁹/L o dependencia
transfusional de plaquetas



Respuesta plaquetar
Incremento ≥ 30 x 10⁹/L en
pacientes con >20 x 10⁹/L y
aumento desde <20 x 10⁹/L a
>20 x 10⁹/L y $\geq 100\%$

Neutrófilos pre-tratamiento
<1.0 x 10⁹/L y no G-CSF

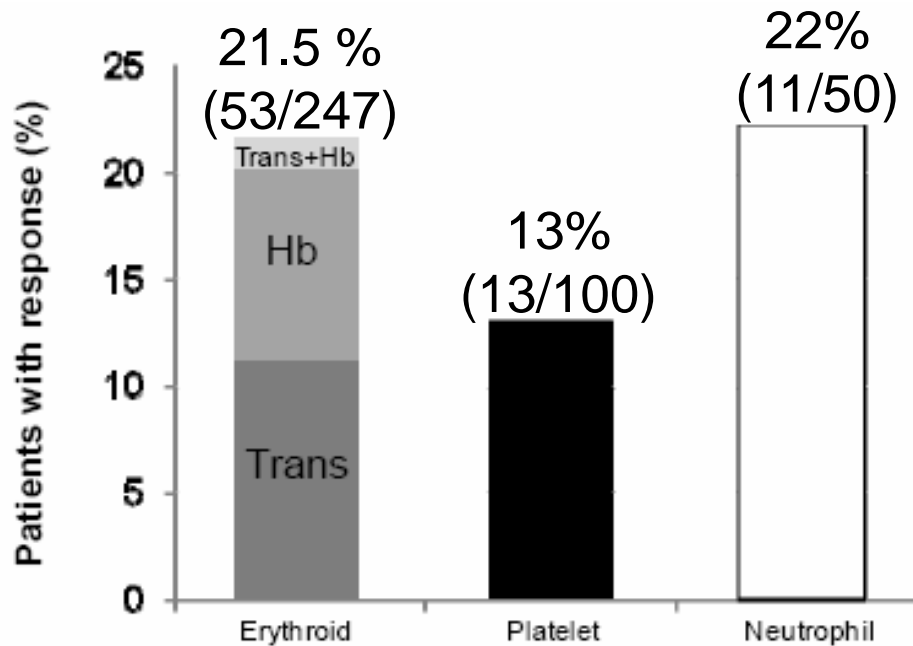


Respuesta de neutrófilos
 $\geq 100\%$ de aumento y
aumento absoluto >0.5 x 10⁹/L

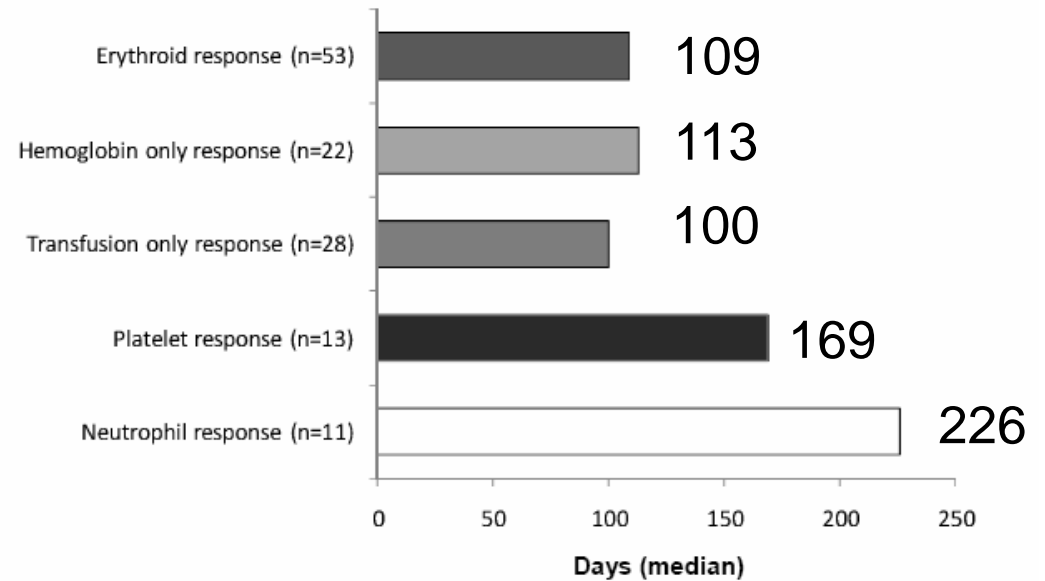
Respuestas mantenidas ≥ 8 semanas

Resultados estudio

Pacientes con respuesta



Tiempo hasta respuesta



Respuesta eritroide, plaquetar y neutrofílica en el 21.5% (53/247), 13% (13/100), y 22% (11/50) de los pacientes, mediana de tiempo de 109, 169 y 226 días

De los pacientes que presentaron respuesta eritroide, 28 pacientes (11.3 %) sólo respuesta transfusional, 22 pacientes (8.3 %) sólo respuesta hemoglobina y 3 (1.2 %) ambas

Quelación, respuesta hematológica

Este estudio sugiere que después de un año con deferasirox se puede conseguir una mejora de los parámetros hematológicos en una proporción de pacientes con SMD

La limitación principal es la falta de un brazo control que compare deferasirox con otros tratamientos, sería necesario un estudio prospectivo

El mecanismo que produce las respuestas hematológicas es aún desconocido pero podrían haber diversas explicaciones:

- No es específico de los SMD ya que también existen casos en otras patologías
- Efecto sobre el clon neoplásico y/o sobre el microambiente
- Reducción de estrés oxidativo, mejora eritropoyesis
- Inhibición de la actividad NF- κ B, demostrada in vitro por deferasirox, lo que comporta una reducción en la transcripción de factores anti-apoptóticos, citocinas o mol.de adhesión

(Breccia, Acta Haematol 2010)

(Guariglia, Leuk Res 2011)

(Messa, Haematologica 2010)

(Gothi, Haematologica 2010)

GRACIAS