prietocarrizosa

Carrera 9 # 74-08 (305)
Bogotá D.C., Colombia
Tels.: + (571) 326 8600/8400
Fax: + (571) 326 8610
patmarks@prietocarrizosa.com
www.prietocarrizosa.com

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-106896- -00009-0000
Fecha: 2013-09-18 10:53:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 138

Expediente: **11.106.896**
Titular: **BERG BIOSYSTEMS, LLC.**
Asunto: **COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN**

MAURICIO PATIÑO BONNET, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, portador de la tarjeta profesional número 73.583 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi calidad de apoderado de **BERG BIOSYSTEMS, LLC.**, por medio del presente memorial acudo a la Dirección de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio con el fin de **COMPLEMENTAR LA RESPUESTA** al Oficio No. **7857** notificado por fijación en lista de fecha 30 de abril de 2013, de acuerdo como sigue:

EVIDENCIA TÉCNICA CON RESPECTO A DIFERENTES TIPOS DE NEUTROPENIA Y MDS

Como se discutió en detalle en el memorial de respuesta al Oficio No. **7857** radicado electrónicamente el pasado 11 de septiembre de 2013, **D3** y **D5** tratan el síndrome mielodisplásicos o MDS, y en particular un síndrome de MDS que tiene la citopenia asociada, anemia resistente. Por el contrario, la invención reivindicada por mi mandante está dirigida a formulaciones que tienen un efecto técnico inesperado en relación con la neutropenia inducida por quimioterapia (CIN).

En apoyo de los argumentos relacionados con el efecto técnico inesperado de las formulaciones reivindicadas, y, concretamente, con el fin de proporcionar las aclaración necesarias sobre las diferencias entre estos trastornos, presento los Anexos 1-6, que proporcionan evidencia científica que permite comprender cabalmente la invención reivindicada y el estado del arte citado.

prietocarrizosa

Carrera 9 # 74-08 (305)
Bogotá D.C., Colombia
Tels.: + (571) 326 8600/8400
Fax: + (571) 326 8610
patmarks@prietocarrizosa.com
www.prietocarrizosa.com

Los anexos muestran que la anemia resistente MDS y las neutropenia MDS son dos síndromes MDS diferentes y distintos y, de acuerdo con esto, un tratamiento terapéutico para uno no es necesariamente efectivo para el otro. Así bien, MDS no es una única enfermedad, pero un grupo de diferentes enfermedades las cuales son causadas por ***defectos intrínsecos en las células mieloides o sus precursores***. MDS, algunas veces llamado pre-leucemia, puede progresar a un cáncer de la médula ósea de rápido crecimiento llamado leucemia mieloide aguda (Ver Anexo 4). Por lo tanto, el tratamiento de MDS tiene por objeto prevenir esta progresión a leucemia mieloide aguda (así como aliviar los síntomas del paciente).

Los anexos además muestran que la mayoría de los síndromes MDS no están asociados a neutropenia. Por ejemplo, la neutropenia resistente (RN) es solo una de la diez diferentes enfermedades comprendidas por MDS tal y como está reconocido por la Organización Mundial de la Salud en su clasificación del 2008. Las otras nueve son citopenia resistente con displasia unilinaje (CRDU), anemia resistente (AR), neutropenia resistente (RN), trombocitopenia resietente (RT), anemia resistente con sideroblastos en anillo (ARSA); citopenia resistente con displasia multilinaje (CRDM), anemia refractaria con exceso de blastos -1 (AREB-1), anemia resistente con exceso de blastos-2 (AREB-2), síndrome mielodisplásico - (MDS-U) sin clasificar y MDS asociados del (5q) aislados (Ver Anexo 3). Adicionalmente, MDS también se puede dividir en seis subtipos basados en los diferentes tipos de células de la sangre que participan (Ver Anexos 5 y 6).

MDS puede además ser clasificado, basado en la causa, como primario o secundario. "MDS primario" es el más común (~60-90% de todos los MDS) y no tiene una causa conocida (por ejemplo, no es inducido por la quimioterapia del cáncer). "MDS secundario" es relativamente raro, y puede tener un número de diferentes causas (por ejemplo, tratamientos temprano de cáncer por radiación o quimioterapia[1], así como todos los síndrome genéticos, historia familiar, fumar, radiación, exposición química, exposición a metales pesados, edad, y género) El MDS secundario es mucho más difícil de tratar que el MDS primario(Ver anexos 4-6).

[1] La quimioterapia temprana del cáncer que causa el desarrollo de MDS secundarias no debe confundirse con la quimioterapia como un tratamiento de MDS.

prietocarrizosa

Carrera 9 # 74-08 (305)
Bogotá D.C., Colombia
Tels.: + (571) 326 8600/8400
Fax: + (571) 326 8610
patmarks@prietocarrizosa.com
www.prietocarrizosa.com

Con respecto al estado de la técnica y los argumentos arriba mencioandos, la anemia resistente MDS y la neutropenia MDS son diferentes síndromes MDS, afectando tipos de células diferentes (es decir, las células rojas de la sangre y las células blancas de la sangre, respectivamente). De hecho***, en la anemia resistente MDS, los neutrófilos están usualmente normales en número y morfología*** (Ver, por ejemplo, Anexo 3 en el 175, primera columna, último párrafo).

Adicionalmente, en comparación con la anemia resistente MDS, la neutropenia MDS es particularmente rara y mucho más difícil de tratar (Ver Anexos 3-6). Por lo tanto, las enseñanzas de las anterioridades citadas en relación con la anemia resistente MDS no tienen aplicabilidad directa para el tratamiento de la neutropenia MDS. Basado en las enseñanzas de **D3** y en su conocimiento, la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica no habría tenido ninguna expectativa de que las formulaciones útiles para el tratamiento de anemia resistente MDS serían igualmente útiles, aplicables y eficaces para el tratamiento de la neutropenia MDS.

Aunando a la anterior, los anexos presentados junto con este documento ponen en evidencia que la neutropenia inducida por quimioterapia ("CIN") objeto técnico de las formulaciones reivindicadas por mi mandante y la neutropenia MDS vagamente mencionado en las naterioridades citada son condiciones completamente diferentes, con diferentes causas. En consecuencia, no se espera que una formulación útil para el tratamiento de la neutropenia MDS pueda ser en igual medida eficaz o apropiada para CIN.

El Anexo 1 muestra que CIN y la neutropenia MDS son medicamente diferentes tipos de neutropenia con diferentes etiologías. La neutropenia MDS es "causada por defectos intrínsecos en las células mieloides o sus precursores" y es una ***condición crónica pre-leucemia***. En contraste, CIN es un ejemplo de una "neutropenia secundaria", en donde una neutropenia secundaria puede "disminuir la producción de neutrófilos a través de mecanismos tóxicos, idiosincrática, o hipersensibilidad" (Ver pág. 2-3). En particular, CIN es una neutropenia ***aguda y transitoria inducida por los efectos citotóxicos de la quimioterapia***. El Anexo 1 también muestra que CIN es tratado de manera

prietocarrizosa

Carrera 9 # 74-08 (305)
Bogotá D.C., Colombia
Tels.: + (571) 326 8600/8400
Fax: + (571) 326 8610
patmarks@prietocarrizosa.com
www.prietocarrizosa.com

diferente a la neutropenia MDS (Ver pág. 5-6). Adicionalmente, el Anexo 2 y Anexo 3 corroboran estos puntos.

En otras palabras, el objeto técnico de las formulaciones reivindicadas – CIN, es un efecto secundario esencialmente inmediato ***debido a la toxicidad secundaria del agente quimioterapéutico***. Por lo tanto, las formulaciones de vitamina D de la invención reivindicada tienen el efecto técnico sorprendente de previenen la CIN, por la rápida inhibición de la proliferación de neutrófilos, los cuales efectivamente protegen la neutrófilos de la citotoxicidad secundaria del agente quimioterapéutico (Ver descripción, pág. 23 y pág. 32).

Por otra parte, la neutropenia MDS, la cual es ***causada por defecto intrínsecos en las células mieloides o sus precursores***, se produce por largo tiempo (por ejemplo, a menudo varios años) después de la quimioterapia. Por lo tanto, toda vez que la neutropenia MDS es causada por células mieloides defectuosas en la médula ósea que resulta en la producción defectuosa de los neutrófilos, las formulaciones de vitamina D reivindicada tienen el efecto técnico de exacerbar la condición en un paciente que tiene MDS (por ejemplo mediante la reducción de la proliferación/actividad de neutrófilos) sin un beneficio terapéutico (por ejemplo sin citotoxicidad de cáncer inducido por la quimioterapia a los neutrófilos a ser protegidos).

En consecuencia, la persona del oficio no habría tenido ninguna base científica o médica para considerar que una formulación útil para la anemia resistente MDS sería igualmente útil para la neutropenia MDS, y mucho menos el CIN. En efecto y contrario sensu la persona del oficio habría esperado que una formulación adecuada para la anemia resistente MDS **ser ineficaz** para el tratamiento de la neutropenia MDS, o cualquier otra neutropenia no relacionada tal como CIN, debido a las diferencias subyacentes en la etiología de los diferentes enfermedades.

ANEXOS

i. Neutropenia: Neutropenia and Lymphocytopenia: Merck Manual Professional, junto con su respectiva traducción al español.

prietocarrizosa

Carrera 9 #74-08 (305)
Bogotá D.C., Colombia
Tels.: + (571) 326 8600/8400
Fax: + (571) 326 8610
patmarks@prietocarrizosa.com
www.prietocarrizosa.com

ii. Chemotherapy-Induced Neutropenia. *Risks, Consequences, and New Directions for Its Management*, junto con su respectiva traducción al español.

iii. Myelodysplastic syndromes/neoplasms: recent classification system based on World Health Organization Classification of Tumors – International Agency for Research on Cancer for Hematopoietic and Lymphoid Tissues, junto con su respectiva traducción al español.

iv. Myelodysplastic Syndrome Overview, junto con su respectiva traducción al español.

v. Myelodysplastic syndromes, junto con su respectiva traducción al español.

vi. Myelodysplastic Syndromes (MDS), junto con su respectiva traducción al español.

De acuerdo con todo lo expuesto, solicito en forma muy comedida y respetuosa al Sr. Jefe de la División de Nuevas Creaciones se sirva tener en cuenta las manifestaciones y documentos aportados junto con el presente memorial y, de conformidad con ello, se sirva continuar con el trámite de la solicitud de patente de la referencia.

Del señor Jefe de la Dirección de Nuevas Creaciones,

MAURICIO PATIÑO BONNET
C.C. 11.342.699 de Zipaquirá
T.P. 73583 del C.S. de la J.



Neutropenia

(Agranulocytosis; Granulocytopenia)

Neutropenia is a reduction in the blood neutrophil count. If it is severe, the risk and severity of bacterial and fungal infections increase. Focal symptoms of infection may be muted, but fever is present during most serious infections. Diagnosis is by WBC count with differential, but evaluation requires identification of the cause. If fever is present, infection is presumed, and immediate, empiric broad-spectrum antibiotics are necessary, especially if the neutropenia is severe. Treatment with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor or granulocyte colony-stimulating factor is sometimes helpful.

Neutrophils (granulocytes) are the body's main defense against bacterial and fungal infections. When neutropenia is present, the inflammatory response to such infections is ineffective. Normal lower limit of the neutrophil count (total WBC × % neutrophils and bands) is 1500/μL in whites and is somewhat lower in blacks (about 1200/μL).

Severity of neutropenia relates to the relative risk of infection:

- Mild (1000 to 1500/μL)
- Moderate (500 to 1000/μL)
- Severe (< 500/μL)

When neutrophil counts fall to < 500/μL, endogenous microbial flora (eg, in the mouth or gut) can cause infections. If the count falls to < 200/μL, inflammatory response may be muted and the usual inflammatory findings of leukocytosis or WBCs in the urine or at the site of infection will not occur. Acute, severe neutropenia, particularly if another factor (eg, cancer) is present, also impairs the immune system and can lead to rapidly fatal infections. The integrity of the skin and mucous membranes, the vascular supply to tissue, and the nutritional status of the patient also influence the risk of infections.

Clinical Calculator
Absolute Neutrophil Count (ANC)
Provided by MD CALC

The most frequently occurring infections in patients with profound neutropenia are

- Cellulitis
- Liver abscesses
- Furunculosis
- Pneumonia
- Septicemia

Vascular catheters and other puncture sites confer extra risk of skin infections; the most common bacterial causes are coagulase-negative staphylococci and *Staphylococcus aureus*, but other gram-positive and gram-negative infections also occur. Stomatitis, gingivitis, perirectal inflammation, colitis, sinusitis, paronychia, and otitis media often occur. Patients with prolonged neutropenia after bone marrow transplantation or chemotherapy and patients receiving high doses of corticosteroids are predisposed to fungal infections.

Etiology

Acute neutropenia (occurring over hours to a few days) can develop from rapid neutrophil use or destruction or from impaired production. Chronic neutropenia (lasting months to years) usually arises from reduced production or excessive splenic sequestration.

Neutropenia also may be classified as due to an intrinsic defect in marrow myeloid cells or as secondary (due to factors extrinsic to marrow myeloid cells—see Table 1: Neutropenia and Lymphocytopenia: Classification of Neutropenias ⊞).

Neutropenia caused by intrinsic defects in myeloid cells or their precursors: This type of neutropenia is uncommon, but when present, the most common causes include

- Chronic idiopathic neutropenia
- Congenital neutropenia

Cyclic neutropenia is a rare congenital granulocytopoietic disorder, usually transmitted in an autosomal dominant fashion. It is characterized by regular, periodic oscillations in the number of peripheral neutrophils. The mean oscillatory period is 21 ± 3 days.

Severe congenital neutropenia (Kostmann syndrome) is a rare disorder that occurs sporadically in the US and is characterized by an arrest in myeloid maturation at the promyelocyte stage in the bone marrow, resulting in an absolute neutrophil count of < 200/μL.

Chronic idiopathic neutropenia is a group of uncommon, poorly understood disorders involving stem cells committed to the myeloid series; RBC and platelet precursors are unaffected. The spleen is not enlarged.

Chronic benign neutropenia is a type of chronic idiopathic neutropenia in which the rest of the immune system appears to remain intact; even with neutrophil counts < 200/μL, serious infections usually do not occur, probably because neutrophils are sometimes produced in adequate quantities in response to infection.

Neutropenia can also result from bone marrow failure due to rare syndromes (eg, cartilage-hair hypoplasia syndrome, Chédiak-Higashi syndrome, dyskeratosis congenita, glycogen storage disease type IB, Shwachman-Diamond syndrome). Neutropenia is also a prominent feature of myelodysplasia (see Leukemias: Diagnosis), where it may be accompanied by megaloblastoid features in the bone marrow, and of aplastic anemia (see Anemias Caused by Deficient Erythropoiesis: Aplastic Anemia) and can occur in dysgammaglobulinemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinemia.

Table 1

Classification of Neutropenias

Classification	Etiology
Neutropenia due to intrinsic defects in myeloid cells or their precursors	Aplastic anemia
	Chronic idiopathic neutropenia, including benign neutropenia
	Cyclic neutropenia
	Myelodysplasia
	Neutropenia associated with dysgammaglobulinemia
	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
	Severe congenital neutropenia (Kostmann syndrome)
	Syndrome-associated neutropenias (eg, cartilage-hair hypoplasia syndrome, dyskeratosis congenita, glycogen storage disease type IB, Shwachman-Diamond syndrome)
Secondary neutropenias	Alcoholism
	Autoimmune neutropenia, including chronic secondary neutropenia in AIDS
	Bone marrow replacement by cancer, myelofibrosis (eg, due to granuloma), or

Secondary neutropenia: Secondary neutropenia can result from use of certain drugs, bone marrow infiltration or replacement, certain infections, or immune reactions. The most common causes include

- Drugs
- Infections
- Marrow infiltrative processes

Gaucher cells

Cytotoxic chemotherapy or radiation therapy

Drug-induced neutropenia

Folate or vitamin B_{12} deficiency

Hypersplenism

Infection

Tγ lymphoproliferative disease

Drug-induced neutropenia is one of the most common causes of neutropenia. Drugs can decrease neutrophil production through toxic, idiosyncratic, or hypersensitivity mechanisms; or by increased peripheral neutrophil destruction through immune mechanisms. Only the toxic mechanism (eg, with phenothiazines) produces dose-related neutropenia. Idiosyncratic reactions are unpredictable and occur with a wide variety of drugs, including alternative medicine preparations or extracts, and toxins. Hypersensitivity reactions are rare and occasionally involve anticonvulsants (eg, phenytoin , phenobarbital). These reactions may last for only a few days or for months or years. Often, hepatitis, nephritis, pneumonitis, or aplastic anemia accompanies hypersensitivity-induced neutropenia. Immune-mediated drug-induced neutropenia, thought to arise from drugs that act as haptens to stimulate antibody formation, usually persists for about 1 wk after the drug is stopped. It may result from aminopyrine, propylthiouracil , penicillin, or other antibiotics. Severe dose-related neutropenia occurs predictably after cytotoxic cancer drugs or radiation therapy due to suppression of bone marrow production.

Neutropenia due to ineffective bone marrow production can occur in megaloblastic anemias caused by vitamin B_{12} or folate deficiency. Usually, macrocytic anemia and sometimes mild thrombocytopenia develop simultaneously.

Bone marrow infiltration by leukemia, myeloma, lymphoma, or metastatic solid tumors (eg, breast, prostate) can impair neutrophil production. Tumor-induced myelofibrosis may further exacerbate neutropenia. Myelofibrosis can also occur from granulomatous infections, Gaucher disease, and radiation therapy. Hypersplenism of any cause can lead to moderate neutropenia, thrombocytopenia, and anemia.

Infections can cause neutropenia by impairing neutrophil production or by inducing immune destruction or rapid use of neutrophils. Sepsis is a particularly serious cause. Neutropenia that occurs with common childhood viral diseases develops during the first 1 to 2 days of illness and may persist for 3 to 8 days. Transient neutropenia may also result from virus- or endotoxemia-induced redistribution of neutrophils from the circulating to the marginal pool. Alcohol may contribute to neutropenia by inhibiting the neutrophilic response of the marrow during some infections (eg, pneumococcal pneumonia).

Chronic secondary neutropenia often accompanies HIV infection because of impaired production of neutrophils and accelerated destruction of neutrophils by antibodies. Autoimmune neutropenias may be acute, chronic, or episodic. They may involve antibodies directed against circulating neutrophils or neutrophil precursor cells. Most patients with autoimmune neutropenia have an underlying autoimmune disorder or lymphoproliferative disorder (eg, SLE, Felty syndrome).

Symptoms and Signs

Neutropenia is asymptomatic until infection develops. Fever is often the only indication of infection. Focal symptoms may develop but are often subtle. Patients with drug-induced neutropenia due to hypersensitivity may have a fever, rash, and lymphadenopathy from the hypersensitivity.

Some patients with chronic benign neutropenia and neutrophil counts < 200/μL do not experience many serious infections. Patients with cyclic neutropenia or severe congenital neutropenia tend to have episodes of oral ulcers, stomatitis, or pharyngitis and lymph node enlargement during severe chronic neutropenia. Pneumonias and septicemia often occur.

Diagnosis

- Clinical suspicion (repeated or unusual infections)
- Confirmatory CBC with differential
- Evaluation for infection with cultures and imaging
- Identification of mechanism and cause of neutropenia

Neutropenia is suspected in patients with frequent, severe, or unusual infections or in patients at risk (eg, those receiving cytotoxic drugs or radiation therapy). Confirmation is by CBC with differential.

Evaluation for infection: The first priority is to determine whether an infection is present. Because infection may be subtle, physical examination systematically assesses the most common primary sites of infection: mucosal surfaces, such as the alimentary tract (gums, pharynx, anus); lungs; abdomen; urinary tract; skin and fingernails; venipuncture sites; and vascular catheters.

If neutropenia is acute, laboratory evaluation must proceed rapidly.

Cultures are the mainstay of evaluation. At least 2 sets of bacterial and fungal blood cultures are obtained from all febrile patients; if an indwelling IV catheter is present, cultures are drawn from the catheter and from a separate peripheral vein. Persistent or chronic drainage material is also cultured for fungi and atypical mycobacteria. Skin lesions are aspirated or biopsied for cytology and culture. Samples for urinalysis and urine cultures are obtained from all patients. If diarrhea is present, stool is evaluated for enteric bacterial pathogens and *Clostridium difficile* toxins.

Imaging studies are helpful. Chest x-rays are done on all patients. CT scan of the paranasal sinuses may be helpful if symptoms or signs of sinusitis (eg, positional headache, upper tooth or maxillary pain, facial swelling, nasal discharge) are present. CT scan of the abdomen is usually done if symptoms (eg, pain) or history (eg, recent surgery) suggests an intra-abdominal infection.

Identification of cause: Next, mechanism and cause of neutropenia are determined. The history addresses all drugs, other preparations, and possible toxin exposure or ingestion. Physical examination addresses the presence of splenomegaly and signs of other underlying disorder (eg, arthritis, lymphadenopathy).

The most important test is bone marrow examination, which determines whether neutropenia is due to decreased marrow production or is secondary to increased destruction or use of the cells (determined by normal or increased production of the cells). Bone marrow may also indicate the specific cause of the neutropenia (eg, aplastic anemia,

myelofibrosis, leukemia). Additional marrow studies (eg, cytogenetic analysis; special stains and flow cytometry for detecting leukemia, other malignant disorders, and infections) are obtained.

Further testing for the cause of neutropenia may be necessary, depending on the diagnoses suspected. In patients at risk of deficiency, levels of folate and vitamin B_{12} are determined. Testing for the presence of antineutrophil antibodies is done if immune neutropenia is suspected. Differentiation between neutropenia caused by certain antibiotics and infection can sometimes be difficult. The WBC count just before the start of antibiotic treatment usually reflects the change in blood count due to the infection.

Patients who have had chronic neutropenia since infancy and a history of recurrent fevers and chronic gingivitis have WBC counts with differential done 3 times/wk for 6 wk, so that periodicity suggestive of cyclic neutropenia can be evaluated. Platelet and reticulocyte counts are done simultaneously. Eosinophils, reticulocytes, and platelets frequently cycle synchronously with the neutrophils, whereas monocytes and lymphocytes may cycle out of phase.

Treatment

- Treatment of associated conditions (eg, infections, stomatitis)
- Sometimes antibiotic prophylaxis
- Myeloid growth factors
- Discontinuation of suspected etiologic agent (eg, drug)
- Sometimes corticosteroids
- Rarely splenectomy

Acute neutropenia: Suspected infections are always treated immediately. If fever or hypotension is present, serious infection is assumed, and empiric, high-dose, broad-spectrum antibiotics are given IV. Regimen selection is based on the most likely infecting organisms, the antimicrobial susceptibility of pathogens at that particular institution, and the regimen's potential toxicity. Because of the risk of creating resistant organisms, vancomycin is used only if gram-positive organisms resistant to other drugs are suspected.

Indwelling vascular catheters can usually remain in place even if bacteremia is suspected or documented, but removal is considered if infections involve *S. aureus* or *Bacillus*, *Corynebacterium*, or *Candida* sp or if blood cultures are persistently positive despite appropriate antibiotics. Infections caused by coagulase-negative staphylococci generally resolve with antimicrobial therapy alone. Indwelling Foley catheters can also predispose to infections in these patients, and change or removal of the catheter should be considered for persistent urinary infections.

If cultures are positive, antibiotic therapy is adjusted to the results of sensitivity tests. If a patient defervesces within 72 h, antibiotics are continued for at least 7 days and until the patient has no symptoms or signs of infection. When neutropenia is transient (such as that following myelosuppressive chemotherapy), antibiotic therapy is usually continued until the neutrophil count is > 500/μL; however, stopping antimicrobials can be considered in selected patients with persistent neutropenia, especially those in whom symptoms and signs of inflammation have resolved, if cultures remain negative.

Fever that persists > 72 h despite antibiotic therapy suggests a nonbacterial cause, infection with a resistant species, a superinfection with a 2nd bacterial species, inadequate serum or tissue levels of the antibiotics, or

localized infection, such as an abscess. Neutropenic patients with persistent fever are reassessed every 2 to 4 days with physical examination, cultures, and chest x-ray. If the patient is well except for the presence of fever, the initial antibiotic regimen can be continued. If the patient is deteriorating, alteration of the antimicrobial regimen is considered.

Fungal infections are the most likely cause of persistent fevers and deterioration. Antifungal therapy (eg, with an azole, echinocandin, or polyene drug) is added empirically if unexplained fever persists after 4 days of broad-spectrum antibiotic therapy. If fever persists after 3 wk of empiric therapy (including 2 wk of antifungal therapy) and the neutropenia has resolved, then stopping all antimicrobials can be considered and the cause of fever reevaluated.

Antibiotic prophylaxis in afebrile neutropenic patients remains controversial. Trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) prevents *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in neutropenic and nonneutropenic patients with associated impaired cell-mediated immunity. Also, TMP/SMX may prevent bacterial infections in patients expected to be profoundly neutropenic for > 1 wk. The disadvantages of TMP/SMX prophylaxis include adverse effects, potential myelosuppression, and development of resistant bacteria and oral candidiasis. Antifungal prophylaxis is not routinely recommended for neutropenic patients, but patients at high risk of developing fungal infections (eg, after bone marrow transplantation and after receiving high doses of corticosteroids) may benefit.

Myeloid growth factors (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor [GM-CSF] and granulocyte colony-stimulating factor [G-CSF]) are widely used to increase the neutrophil count and to prevent infections in patients with severe neutropenia (eg, after bone marrow transplantation and intensive cancer chemotherapy). They are expensive. However, if the risk of febrile neutropenia is ≥ 30% (as assessed by neutrophil count < 500 µL, presence of infection during a previous cycle of chemotherapy, associated comorbid disease, or age > 75), growth factors are indicated. In general, most clinical benefit occurs when the growth factor is administered beginning about 24 h after completion of chemotherapy. Patients with neutropenia caused by an idiosyncratic drug reaction may also benefit from myeloid growth factors, particularly if a delayed recovery is anticipated. The dose for G-CSF is 5 µg/kg sc once/day; for GM-CSF, 250 $\mu g/m^2$ sc once/day.

Glucocorticoids, anabolic steroids, and vitamins do not stimulate neutrophil production but can affect distribution and destruction. If acute neutropenia is suspected to be drug- or toxin-induced, all potentially etiologic agents are stopped. If neutropenia develops during treatment with a drug known to induce low counts (eg, chloramphenicol), then switching to an alternative antibiotic may be helpful.

Saline or hydrogen peroxide gargles every few hours, anesthetic lozenges (benzocaine 15 mg q 3 or 4 h), or chlorhexidine mouth rinses (1% solution) bid or tid may relieve the discomfort of stomatitis with oropharyngeal ulcerations. Oral or esophageal candidiasis is treated with nystatin (400,000 to 600,000 units oral rinse qid; swallowed if esophagitis is present), clotrimazole troche (10 mg slowly dissolved in the mouth 5 times a day), or systemic antifungal drugs (eg, fluconazole). A semisolid or liquid diet may be necessary during acute stomatitis or esophagitis, and topical analgesics (eg,viscous lidocaine) may be needed to minimize discomfort.

Chronic neutropenia: Neutrophil production in congenital, cyclic, and idiopathic neutropenia can be increased with administration of G-CSF 1 to 10 µg/kg sc once/day. Effectiveness can be maintained with daily or intermittent G-CSF for months or years. Long-term G-CSF has also been used in other patients with chronic neutropenia, including those with myelodysplasia, HIV, and autoimmune disorders. In general, neutrophil counts increase, although clinical

benefits are less clear, especially for patients who do not have severe neutropenia. For patients with autoimmune disorders or who have had an organ transplant, cyclosporine can also be beneficial.

In some patients with accelerated neutrophil destruction caused by autoimmune disorders, corticosteroids (generally, prednisone 0.5 to 1.0 mg/kg po once/day) increase blood neutrophils. This increase often can be maintained with alternate-day G-CSF therapy.

Splenectomy increases the neutrophil count in some patients with splenomegaly and splenic sequestration of neutrophils (eg, Felty's syndrome, hairy cell leukemia). However, splenectomy should be reserved for patients with severe neutropenia (ie, < 500/μL) and serious problems with infections in whom other treatments have failed. Patients should be vaccinated against infections caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, and *Haemophilus influenzae* before and after splenectomy because splenectomy predisposes patients to infection by encapsulated organisms.

Key Points

- Neutropenia predisposes to bacterial and fungal infections.
- The risk of infection is proportional to the severity of neutropenia; patients with neutrophil counts < 500/μL are at greatest risk.
- Because the inflammatory response is limited, clinical findings may be muted, although fever is usually present.
- Febrile patients are treated empirically with broad-spectrum antibiotics pending definitive identification of infection.
- Antibiotic prophylaxis in afebrile neutropenic patients is controversial.

Last full review/revision August 2012 by Mary Territo, MD
Content last modified November 2012

Audio Figures Photographs Sidebars Tables Videos

Copyright © 2010-2013 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. Privacy Terms of Use

Neutropenia

(Agranulocitosis; Granulocitopenia)

La Neutropenia es una reducción en el conteo de neutrófilo en la sangre. Si es severa, el riesgo y severidad de infecciones bacterianas y de hongos se incrementa. Los síntomas focales de infección pueden ser atenuados, pero la fiebre estará presente durante la mayoría de las infecciones serias. El Diagnóstico se hace mediante el conteo WBC con diferencial, pero la evaluación requiere la identificación de la causa. Si existe fiebre, se presume la infección, e inmediatamente son necesarios antibióticos de amplio espectro empíricos, especialmente si la neutropenia es severa. El tratamiento con factor estimulante de colonias granulocito-macrófago o factor estimulante de colonias es a veces provechoso.

Los Neutrófilos (granulocito) son la defensa primaria del cuerpo contra las infecciones bacterianas y de hongos. Cuando hay neutropenia, la respuesta inflamatoria a dichas infecciones no es efectiva. El limite bajo normal de conteo de neutrófilos (neutrófilo y bandas totales WBC x %) es 1500/µL en blancos y un poco menor en negros (cerca de 1200/µL).

La severidad de la neutropenia está relacionada a un riesgo relativo de infección:

- Medio (1000 a 1500 /µL)
- Moderado (500 a 1000/µL)
- Severo (< 500/µL)

Cuando el conteo de neutrófilos cae a < 500/µL, la flora microbiana endógena (por ejemplo. en la boca o estomago) puede causar infecciones. Si el conteo cae < 200/µL, la respuesta inflamatoria puede ser silenciada y los hallazgos usuales de inflamación de leucocitosis o WBC en la orina o en el sitio de infección no

ocurrirán. Neutropenia aguda, severa, particularmente si otro factor (por ejemplo. cáncer) está presente, también reduce el sistema inmune y puede causar infecciones rápidamente fatales. La integridad de la piel y la membrana mucosa, el suministro vascular al tejido, y el estado nutricional del paciente también influencia el riesgo de infección.

Las infecciones más frecuentes en pacientes con neutropenia profunda son:

- Celulitis
- Abscesos del hígado
- Forunculosis
- Neumonía
- Septicemia

Los catéteres vasculares y en otros sitios de punción causan un riesgo adicional de infecciones de la piel; las causas bacterianas más comunes son estafilococos coagulase-negativa y estafilococo aureus, pero otras infecciones gram - positivas y gram - negativas también ocurren. Estomatitis, gingivitis, inflamación peri-rectal, colitis, sinusitis, paroniquia, y otitis ocurren frecuentemente. Los pacientes con neutropenia prolongada después de trasplante de médula ósea o quimioterapia y pacientes que reciben altas dosis de cortico esteroides tienen predisposición a infecciones de hongos.

Etiología

Neutropenia Aguda (ocurriendo desde durante unas horas hasta durante unos pocos días) puede desarrollarse desde el rápido uso de neutrófilos o destrucción o desde la reducida producción de los mismos. La neutropenia crónica (que puede durar de meses a años) usualmente surge de la producción reducida o por el excesivo secuestro esplénico.

La Neutropenia también puede ser clasificada como resultante de un defecto intrínseco en lel mieloide de medula y sus células o una secundaria (por factores extrínsecos a las células de la médula mieloide. – Ver el cuadro 1: Neutropenia y linfocitopenia: clasificación de neutropenias).

La neutropenia causada por defectos intrínsecos en las células mieloides o sus precursores: este tipo de neutropenia no es común, pero cuando está presente, las causas más comunes incluyen:

- Neutropenia crónica idiopática
- Neutropenia congénita

La neutropenia cíclica es un trastorno *granulocitopoietico*, usualmente transmitido de manera autosómica dominante. Está caracterizada por una oscilación regular, periódica en el número de neutrófilo periféricos. El periodo de oscilación medio es 21 ± 3 días.

La neutropenia congénita severa (síndrome Kostmann) es un trastorno raro que ocurre esporádicamente en los Estados Unidos y está caracterizado por una obstaculización en la maduración de mieloide en la etapa promielocitica en la médula ósea, resultando en un conteo absoluto de neutrófilo <200/µL.

La neutropenia idiopática crónica es un grupo de trastornos no comunes y pobremente entendidos que comprenden células madres comprometidas con las series de mieloides; RBC y precursores de plaquetas no son afectados. El bazo no se agranda.

La neutropenia benigna crónica es un tipo de neutropenia idiopática crónica en la que el resto del sistema inmune parece seguir intacto; inclusive con conteos de neutrófilo < 200 / µL, las infecciones serias usualmente no ocurren,

probablemente porque los neutrófilos a veces se producen en cantidades adecuadas en respuesta a la infección.

La neutropenia también puede resultar de falla de la médula ósea por síndromes raros (por ejemplo. síndrome de hipoplasia cartílago-pelo, síndrome Chédiak-Higashi, disqueratosis congénita, enfermedad de almacenamiento de glicógeno tipo IB, síndrome Shwachman-Diamond). La neutropenia también es un rasgo prominente de la mielodisplasia (ver Leucemia: Diagnostico), el cual puede venir acompañado por rasgos megaloblastoides en la médula ósea, y de anemia aplásica (ver anemias causadas por eritropoiesis deficiente: anemia aplásica) y puede ocurrir en la disgammaglobulinemia y hemoglobinemia paroxismal nocturna.

TABLA 1

Clasificación de las neutropenias	
Clasificación	Etiología
La neutropenia debido a defectos intrínsecos en las células mieloides o sus precursores	Anemia aplásica Neutropenia idiopática crónica, incluyendo neutropenia benigna Mielodisplasia neutropenia cíclica La neutropenia asociada con disgammaglobulinemia Hemoglobinuria paroxística nocturna Neutropenia congénita grave (síndrome de Kostmann) Síndrome de neutropenia asociada (por ejemplo, el cartílago-pelo síndrome de hipoplasia, disqueratosis congénita, glucogenosis de tipo IB, el síndrome de Shwachman-Diamond)
Neutropenias secundarias	Alcoholismo Neutropenia autoinmune, como la neutropenia crónica secundaria en el SIDA Reemplazo de médula ósea por el cáncer, mielofibrosis (por ejemplo, debido a granuloma), o células de Gaucher La quimioterapia citotóxica o radioterapia

	Neutropenia inducida por fármacos Folato o deficiencia de vitamina B_{12} Hiperesplenismo Infección Tγ enfermedad linfoproliferativa

Neutropenia secundaria la neutropenia secundaria puede resultar del uso de ciertas drogas, la infiltración o remplazo de médula ósea, ciertas infecciones, o reacciones inmunes. Las causas más comunes incluyen

- Drogas
- Infecciones
- Procesos de infiltración de médula

La neutropenia inducida por drogas es una de las causas más comunes de neutropenia. Las Drogas pueden reducir la producción de neutrófilo mediante mecanismos tóxicos, idiosincráticos, o hipersensibles; o por una destrucción de neutrófilo periférico incrementada mediante mecanismos inmunes. Solo los mecanismos tóxicos (por ejemplo con fenotiazina) producen una neutropenia relacionada con la dosis. Las reacciones idiosincráticas son impredecibles y ocurren con una gran variedad de drogas, incluyendo extractos o preparaciones de, y toxinas de la medicina alternativa. Reacciones hipersensibles son raras y ocasionalmente comprenden anti convulsionantes (por ejemplo. fenitoína, fenobarbital). Estas reacciones pueden durar solo por unos días o durar por meses o años. Frecuentemente, hepatitis, nefritis, neumonitis, o anemia aplásica acompañan la neutropenia inducida por hipersensibilidad. La neutropenia inducida por drogas inmune-mediada, se entiende que surge de las drogas que actúan como haptenos para estimular la formación de anticuerpos, usualmente persiste por 1 semana después de cesar la administración del medicamento. Puede

resultar de aminopirina, *propiltiouracilo*, penicilina, u otro antibiótico. La neutropenia severa relacionada con la dosis ocurre de manera predecible después de drogas para el cáncer cito tóxicas o terapia de radiación por la supresión de la producción de la médula ósea.

La neutropenia por producción de médula ósea ineficiente puede ocurrir en anemias megaloblastoides causadas por deficiencia de vitamina B_{12} o folato. Usualmente, la anemia macrocitica y frecuentemente trombocitopenia leve se desarrolla simultáneamente.

La infiltración de médula ósea por leucemia, mieloma, linfoma, o tumores sólidos metastásicos (por ejemplo. cáncer de seno, próstata) pueden impedir la producción de neutrófilo. Mielofibrosis inducida por tumores puede exacerbar aun más la neutropenia. La Mielofibrosis puede también ocurrir por infecciones granulomatosa, enfermedad Gaucher, y terapia de radiación. Hiperesplenismo de cualquier causa puede llevar a neutropenia moderada, trombocitopenia, y anemia

Las infecciones pueden causar neutropenia al impedir la producción de neutrófilo o inducir destrucción inmune o uso rápido de los neutrófilos. Sepsis es una causa seria. Neutropenia que ocurre con enfermedad viral de niñez se desarrolla durante los primeros 1 o 2 días de la enfermedad puede durar hasta 3 a 8 días. Neutropenia transiente puede también resultar de virus o redistribución inducida por endotoxemia de los neutrófilos desde el pozo circulante al pozo marginal. El alcohol puede contribuir a la neutropenia al inhibir la respuesta de neutrófilo de la médula durante unas infecciones (por ejemplo. neumonía de neumococo).

La neutropenia secundaria a menudo acompaña la infección del VIH por la producción reducida de neutrófilo y la destrucción acelerada de neutrófilos por los anticuerpos. La neutropenia auto inmune puede ser aguda, crónica, o episódica. Pueden contener anticuerpos directamente en contra de los neutrófilos circulantes

o las células precursoras de neutrófilos. La mayoría de pacientes con neutropenia auto inmune tienen un trastorno inmunológico escondido o trastorno de *Linfoproliferativo* (por ejemplo. SLE, Síndrome Felty).

SÍNTOMAS Y SIGNOS

LA Neutropenia es asintomática hasta que se desarrolla una infección. Fiebre es a menudo la única indicación de infección. Síntomas focales pueden desarrollarse pero son a menudo sutiles. Los pacientes con neutropenia inducida por drogas por la hipersensibilidad pueden tener fiebre, comezón, y linfadenopatía por la hipersensibilidad.

Algunos pacientes con neutropenia benigna crónica y conteos de neutrófilo < 200/ µL no experimentan muchas infecciones serias. Pacientes con neutropenia cíclica o neutropenia congénita severa suelen tener episodios de ulceras bucales, estomatitis, o faringitis y agrandamiento de ganglios linfáticos durante la neutropenia crónica severa. Neumonías y septicemia ocurren frecuentemente.

Diagnóstico

- Presunción clínica (infección repetida o inusual)
- CBC Confirmatorio con diferencial
- Evaluación por infección con muestras e imágenes
- Identificación de mecanismos y causas de la neutropenia

La neutropenia se presume en pacientes con infecciones inusuales, severas o frecuentes o en pacientes bajo riesgo (por ejemplo. los que reciben drogas cito tóxicas o terapia de radiación). Confirmación mediante CBC con diferencial

Evaluación para Infecciones: la prioridad es determinar si una infección está presente. Ya que las infecciones pueden ser sutiles, el examen físico sistemático evalúa la mayoría de sitios de infección comunes: superficies mucosa, como el

tracto digestivo, faringe, ano); pulmones, abdomen, tracto urinario, piel y uñas; sitios de punción venosa; y catéteres vasculares.

Si la neutropenia es aguda, la evaluación de laboratorio debe hacerse rápidamente.

Las muestras son la parte primordial de la evaluación. Por lo menos 2 grupos de cultivos de sangre de hongos y bacterianas se obtienen de los pacientes febriles; con si un catéter permanente IV está presente, se extraen muestras del catéter y de una vena periférica distinta. El drenado de materia crónica o persistente también es cultivado para hongos y mico bacterias atípicas. Las lesiones de la piel son aspiradas o se les saca biopsia para citología y muestras de cultivo. Las muestras del análisis de orina y el cultivo de orina se obtienen de todos los pacientes. Si hay diarrea, las heces son evaluadas por patógenos bacterianos entéricos y toxinas *Clostridium Difficile*

Los estudios de imágenes son útiles. Rayos X del pecho se hacen en todos los pacientes. Muestras de CT de los senos para nasales pueden ser útiles si hay síntomas o señales de sinusitis (por ejemplo. dolor de cabeza posicional, dolor maxilar o de dientes superiores, hinchazón facial, descarga nasal) están presentes. La prueba CT del abdomen es usualmente llevada a cabo si los síntomas (por ejemplo, dolor) o historia (por ejemplo. cirugía reciente) sugieren una infección intra-abdominal.

Identificación de la causa: después, mecanismos y causas de la neutropenia son determinados. El historial cubre todos los medicamentos, otras preparaciones, y posible exposición a o ingestión de toxinas. Exanimación física cubre la presencia de esplenomegalia y signos de otros desordenes escondidos (por ejemplo. artritis, linfadenopatía).

El examen más importante es el examen de médula ósea, el cual determina si la neutropenia es por reducida producción de médula o es secundaria por destrucción incrementada de células (determinado por normal o incrementada producción de células). La médula ósea puede también indicar la causa especifica de la neutropenia (por ejemplo. anemia aplásica, Mielofibrosis, leucemia). Estudios de médula adicionales (por ejemplo. análisis citogenético; manchas especiales y flujo de citometría para detectar leucemia, otro desorden maligno, e infecciones) son obtenidos.

Más pruebas para la causa de la neutropenia pueden ser necesarias, dependiendo del diagnóstico sospechado. En pacientes en riesgo de deficiencias, los niveles de folato y vitamina B_{12} son determinados. Pruebas para la presencia de anticuerpos anti neutrófilo se hace si se sospecha neutropenia inmune. La diferenciación entre neutropenia causada por ciertos antibióticos e infección puede ser a menudo difícil. El conteo de WBC justo antes de tratamiento de antibióticos usualmente refleja el cambio en el conteo sanguíneo por la infección.

Pacientes quienes han tenido neutropenia crónica desde su infancia e historial de fiebre recurrente y gingivitis crónica reciben conteos de WBC con diferencial 3 veces por semana por 6 semanas, para que la neutropenia clínica sugerida periódicamente pueda ser evaluada. Los conteos de plaquetas y reticulocitos se llevan a cabo de manera simultánea. Eosinófilos, reticulocitos, y plaquetas frecuentemente circulan en sincronía con los neutrófilos, mientras que los monocitos y linfocitos pueden circular fuera de la fase.

Tratamiento

- Tratamiento de condiciones asociadas (por ejemplo. infecciones, estomatitis)
- A veces profilaxis de antibióticos

- Factores de crecimiento mieloide
- Descontinuación de agente etiológico sospechado (por ejemplo. medicamento)
- Cortico esteroides algunas veces
- Rara vez esplenectomía

Neutropenia aguda: las infecciones sospechadas siempre son tratadas inmediatamente. Si hay fiebre o hipotensión, se presume infección seria, y se otorgan IV antibióticos empíricos, de altas dosis, y espectro amplio. La elección del régimen se basa en el organismo infeccioso más probable, la susceptibilidad de patógenos anti-microbianos en la institución específica, y el régimen de toxicidad potencial. Por el riesgo de crear organismos resistentes, se usa la vancomicina solo si se sospechan organismos gram positivos- resistentes a otras drogas.,

Los catéteres permanentes vasculares pueden mantenerse en su lugar incluso si se sospecha o se documenta bacteremía, pero su retiro se considera si la infección comprende S. aureus o Bacillo, Corynebacterium, o Candida sp o si los cultivos de sangre están positivas persistentemente sin importancia de los antibióticos apropiados usados. Infecciones causadas por estafilococos negativos de coagulase generalmente se resuelven solo con terapia antimicrobiana. Los catéteres Foley permanentes pueden predisponer infecciones en estos pacientes, y cambio o remoción del catéter debe ser considerado para infecciones urinarias persistentes.

Si los cultivos son positivos, la terapia de antibióticos es ajustada a los resultados de pruebas de sensibilidad. Si un paciente pierde la fiebre dentro de 72 h, los antibióticos son continuados por lo menos por 7 días y hasta que el paciente no tenga signos o síntomas de infección. Cuando la neutropenia es transitoria (como las que siguen a la quimioterapia que suprime la mielina), la terapia de antibióticos

usualmente continua hasta que el conteo de neutrófilo sea > 500/µL; sin embargo, detener el suministro de anti microbios puede ser considerado en pacientes seleccionados con neutropenia persistente, especialmente aquellos a quienes los síntomas y signos de inflamación han sido resueltos, si los cultivos siguen siendo negativos.

La fiebre que persista > de 72 h aunque se use la terapia de antibióticos sugiere causas no bacterianas, infección con especies resistentes, una súper-infeccion con una segunda especie bacteriana , niveles de antibióticos suero o en tejidos inadecuados, o infección localizada, como abscesos. Pacientes de neutropenia con fiebre persistente son re-evaluados cada 2 o 4 días con exámenes físicos, cultivos, y rayos x del pecho. Si el paciente está bien excepto por la fiebre, el régimen de antibióticos inicial puede ser continuado. Si el paciente se deteriora, se considera alterar el régimen de antibióticos.

Las infecciones de hongos son la causa más probable e fiebre persistente y deterioración. Terapia anti hongos (por ejemplo. con azola, equinocandinas, o medicamentos de poliénicas) se añaden empíricamente si la fiebre inexplicable persiste después de 4 días de terapia de antibióticos de amplio espectro. Si la fiebre persiste después de 3 semanas de terapia empírica (incluyendo 2 semanas de terapia anti hongos) y se resuelve la neutropenia, entonces cesar todos los anti microbios puede ser considerado y la causa de la fiebre re-evaluada.

La profilaxis antibiótica en pacientes con neutropenia y sin fiebre sigue siendo controversial. Trimetoprim /sulfametoxazola (TMP/SMX) previene neumonía *pneumocystis jirovecii* en pacientes con neutropenia y pacientes sin neutropenia con inmunidad reducida mediada por células. También; TMP/SMX puede prevenir infecciones bacterianas en pacientes que se espera tengan profundamente neutropenia por > 1 semana. Las desventajas de la profilaxis TMP/SMX incluyen

efectos adversos, mielo-supresión potencial, y desarrollo de bacteria resistente o candidiasis bucal, profilaxis anti- hongos no es recomendada rutinariamente para pacientes con neutropenia, pero pacientes con alto riesgo de desarrollar infección de hongos (por ejemplo, después de trasplante de médula ósea y después de recibir altos niveles de cortico esteroides) pueden ser beneficiados.

Factores de Crecimiento Mieloide (granulocito- macrófago factor estimulante de colonia (GM-CSF) y factor estimulante de colonia granulocito (G-CSF)) son altamente usados para incrementar el conteo de neutrófilo y prevenir infecciones en pacientes con neutropenia severa (por ejemplo. después de trasplante de médula ósea y la quimioterapia de cáncer intensa). Sin embargo son costosas. Sin embargo, si el riesgo de neutropenia febril es ≥ 30% (como se evalúa en el conteo de neutrófilo < 500 µL, la presencia de infección durante un ciclo de quimioterapia anterior, enfermedades comórbidas asociadas, o edad > 75), factores de crecimiento están indicados. En general, la mayoría del beneficio clínico ocurre cuando el factor de crecimiento se administra comenzando cerca de 24h después de completar la quimioterapia. Pacientes con neutropenia causada por reacción al medicamento idiosincrático pueden también beneficiarse de los factores de crecimiento mieloide, particularmente si se anticipa una recuperación demorada. La dosis de G-CSF es 5 µg/kg sc una/día; para GM-CSF, 250 µg/m2 sc una/día.

Los glucocorticoides, esteroides anabólicos, y vitaminas no estimulan la producción de neutrófilo pero pueden afectar la distribución y destrucción. Si neutropenia aguda es sospechada como inducida por drogas o toxinas, todos los agentes etiológicos potenciales son cesados. Si neutropenia se desarrolla durante tratamiento con drogas que se conoce causan bajos conteos (por ejemplo. Cloramfenicol) , después se cambia a un antibiótico alternativo lo cual puede ser útil.

Peróxido de hidrogeno o salino en gárgaras cada pocas de horas, anestésicos en tabletas (benzocaina 15 mg q 3 o 4 horas), o enjuague bucal clorexidina (solución al 1%) un uso de dos o tres veces al día puede aliviar la incomodidad de la estomatitis con ulceras orales-faríngeas. Candidiasis bucal o esofageál es tratada con nistatin (400,000 A 600,000 unidades de enjuague bucal cinco veces al día; tragado si hay esofagitis), clotrimazol troche (10 mg lentamente disueltos en la boca 5 veces por día), o drogas anti – hongos sistemáticas (por ejemplo. fluconazole). Una dieta líquida o semi sólida puede ser necesaria durante la estomatitis aguda o esofagitis, y analgésicos tópicos (por ejemplo. Lidocaína viscosa) pueden ser necesarios para reducir la incomodidad.

Neutropenia crónica: la producción de neutrófilo es neutropenia congénita, cíclica, e idiopática puede ser incrementada con la administración de G-CSF 1 a 50 µg/kg sc una vez/día. La efectividad puede ser mantenida con G-CSF Diaria o intermitente por meses o años. G-CSF a largo plazo también ha sido usada en otros pacientes con neutropenia crónica, incluyendo aquellos con mielodisplasia, VIH, y trastornos auto-inmunes. En general, los conteos de neutrófilos se incrementan, aunque los beneficios clínicos son menos claros, especialmente para pacientes que no tienen neutropenia severa. Para pacientes con trastornos auto-inmunes o quienes han tenido trasplantes de órganos, cicloeporina pueden ser útil.

En unos pacientes con destrucción acelerada de neutrófilos causados por trastornos auto-inmunes, cortico-esteroides (generalmente, prednisona 0.5 a 1.0 mg/kg po Una vez / día) neutrófilo en la sangre incrementan. Este incremento a menudo puede ser sostenido con terapia G-CSF día de por medio.

La Esplenectomía incrementa el conteo de neutrófilo en unos pacientes con esplenomegalia y secuestro esplénico de neutrófilos (por ejemplo. síndrome Felty, leucemia de células ciliadas). Sin embargo, la esplenectomía debe ser reservada

para pacientes con neutropenia severa (por ejemplo< 500/ µL) y problemas serios con infecciones o quienes no hayan tenido éxito con otros tratamientos. Pacientes deben ser vacunados contra de infecciones causadas por *estreptococo pneumoniae, Meisseria Meningitidis, y Haemophilus Influenzae* Antes y después de la esplenectomía porque la esplenectomía predispone a los pacientes a infecciones por organismos encapsulados.

Puntos clave

- La neutropenia predispone a infecciones por hongos y bacterianas.
- El riesgo de infección es proporcional a la severidad de la neutropenia; pacientes con conteos de neutrófilo < 500/µL están en un mayor riesgo de contraer las mismas.
- Ya que la respuesta a la inflamación es limitada, los hallazgos médicos pueden ser reducidos, aunque usualmente la fiebre está presente.
- Pacientes en estado febril son tratados empíricamente con antibióticos de amplio espectro con la identificación definitiva de infección pendiente.
- La profilaxis de antibióticos en pacientes no febriles con neutropenia es controversial

Última versión completa / Revisión Agosto 2012 por Mary Territo, MD

Contenido modificado por última vez en Noviembre 2012

Chemotherapy-Induced Neutropenia

Risks, Consequences, and New Directions for Its Management

Jeffrey Crawford, M.D.[1]
David C. Dale, M.D.[2]
Gary H. Lyman, M.D., M.P.H.[3]

[1] Divisions of Oncology and Hematology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina.

[2] Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington.

[3] James P. Wilmont Cancer Center, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York.

Supported by an unrestricted educational grant from Amgen Inc.

Dr. Crawford and Dr. Dale receive research support from and are consultants for Amgen Inc. and also are members of its Speakers' Bureau.

Dr. Lyman receives grant support from Amgen Inc. and is a member of its Speakers' Bureau.

Address for reprints: Jeffrey Crawford, M.D., Divisions of Oncology and Hematology, Duke University Medical Center, P.O. Box 25178 Morris Building, Durham, NC 27710-0001; Fax: (919) 681-5864; E-mail: crawf006@mc.duke.edu

Received April 23, 2003; revision received October 1, 2003; accepted October 2, 2003.

© 2003 American Cancer Society
DOI 10.1002/cncr.11882

Cytotoxic chemotherapy suppresses the hematopoietic system, impairing host protective mechanisms and limiting the doses of chemotherapy that can be tolerated. Neutropenia, the most serious hematologic toxicity, is associated with the risk of life-threatening infections as well as chemotherapy dose reductions and delays that may compromise treatment outcomes. The authors reviewed the recent literature to provide an update on research in chemotherapy-induced neutropenia and its complications and impact, and they discuss the implications of this work for improving the management of patients with cancer who are treated with myelosuppressive chemotherapy. Despite its importance as the primary dose-limiting toxicity of chemotherapy, much concerning neutropenia and its consequences and impact remains unknown. Recent surveys indicate that neutropenia remains a prevalent problem associated with substantial morbidity, mortality, and costs. Much research has sought to identify risk factors that may predispose patients to neutropenic complications, including febrile neutropenia, in an effort to predict better which patients are at risk and to use preventive strategies, such as prophylactic colony-stimulating factors, more cost-effectively. Neutropenic complications associated with myelosuppressive chemotherapy are a significant cause of morbidity and mortality, possibly compromised treatment outcomes, and excess healthcare costs. Research in quantifying the risk of neutropenic complications may make it possible in the near future to target patients at greater risk with appropriate preventive strategies, thereby maximizing the benefits and minimizing the costs. ***Cancer* 2004;100:228–37.** *© 2003 American Cancer Society.*

KEYWORDS: chemotherapy, myelosuppression, neutropenia, febrile neutropenia, infection, risk factors, colony-stimulating factors.

Cytotoxic chemotherapy predictably suppresses the hematopoietic system, impairing host protective mechanisms. Neutropenia is the most serious hematologic toxicity of cancer chemotherapy, often limiting the doses of chemotherapy that can be tolerated. The degree and duration of the neutropenia determine the risk of infection (Fig. 1).[1,2] The Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute is the most commonly used scale for grading the severity of the cytopenias associated with cancer chemotherapy; it delineates neutropenia into 4 grades (Table 1).[3]

Chemotherapy predisposes patients with cancer to infections both by suppressing the production of neutrophils and by cytotoxic effects on the cells that line the alimentary tract. Neutrophils are the first line of defense against infection as the first cellular component of the inflammatory response and a key component of innate immunity. Neutropenia blunts the inflammatory response to nascent infections, allowing bacterial multiplication and invasion. Because neutropenia reduces the signs and symptoms of infection, patients with neutro-

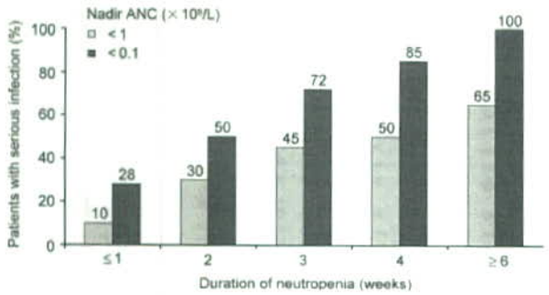


FIGURE 1. Incidence of serious infection, by nadir absolute neutrophil count (ANC) and duration of neutropenia. Adapted from Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64:328–340.

TABLE 1
Grades of Neutropenia[a]

Grade	Absolute neutrophil count (× 10^9/L)
0	Within normal limits
1	≥ 1.5 to < 2.0
2	≥ 1.0 to < 1.5
3	≥ 0.5 to < 1.0
4	< 0.5

[a] According to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 2.0.[3]

penia often may present with fever as the only sign of infection. In this setting, patients with fever and neutropenia, or febrile neutropenia (FN), must be treated aggressively, typically with intravenous antibiotics and hospitalization, because of the risk of death from rapidly spreading infection.

The availability of hematopoietic growth factors and improvements in antibiotic therapy have changed greatly how clinicians approach the management of neutropenia, yet this complication remains a central concern in the delivery of cancer chemotherapy. This review summarizes the clinical consequences of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and describes current efforts to predict which patients are likely to experience neutropenic complications—delays and reductions in chemotherapy doses, FN, bacterial and fungal infections, and septic deaths.

Epidemiology of CIN and Risk of Neutropenic Complications

All patients who are treated with chemotherapy are at risk for the development of neutropenic complications, but it is difficult for clinicians to predict which patients or populations of patients clearly are at greater risk. Identified risk factors for neutropenia can be classified as patient-specific or regimen-specific.

Patient-specific risk factors

Because chemotherapy regimens are standardized by cancer type, patient-specific risk factors are particularly important in any given treatment setting. Patient-specific risk factors are type of cancer and disease stage, measures of pretreatment health, comorbid conditions, performance status, and age. With respect to disease type, it is clear that patients with hematologic malignancies are at greater risk for neutropenia than patients with solid tumors because of the underlying disease process as well as the intensity of the treatment that is required.

In a review of 18 published risk models that were developed to assess neutropenic risk, Lyman et al. described 2 types of models—those that predict severe neutropenia or FN or reduced dose intensity (Type 1) and those that predict bacteremia or other consequences of FN (Type 2).[4] The risk factors that were validated in at least 2 models of either type were age, performance status, dose intensity, and serum lactate dehydrogenase (LDH) level for Type 1 models and age, leukemia or lymphoma, high temperature, and low blood pressure on admission for Type 2 models. Authors of another review found many of the same risk factors, including age and performance status.[5]

Laboratory abnormalities that indicate either comorbid conditions or disease extent may predict neutropenic complications. For example, retrospective studies have found predictive value in pretreatment leukocyte counts.[6] In 1 prospective study of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) who were treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP), it also was found that a serum albumin concentration ≤ 3.5 g/dL, an LDH level greater than normal, and bone marrow involvement of the lymphoma all were significant predictors of life-threatening neutropenia (absolute neutrophil count [ANC] ≤ 0.5 × 10^9/L) or FN (ANC ≤ 0.5 × 10^9/L and body temperature ≥ 38.3 °C).[7]

The role of age in the susceptibility to neutropenic complications has been explored extensively. Initial attempts to document older age (> 65 years or > 70 years) as a risk factor were confounded by the exclusion of elderly patients from clinical trials as well as inclusion criteria that admitted only the most otherwise healthy elderly patients in those trials in which older age was not itself an exclusion criterion.[8] In contrast, 7 of the 9 studies examined in a review of risk factors for severe neutropenia or FN demonstrated a significant effect of age on risk.[5] This included a retrospective practice pattern study, which showed that older patients with NHL had more hospitalizations for FN and were given a lower relative dose intensity of

TABLE 2
National Comprehensive Cancer Network Guidelines to Minimize Toxicity of Chemotherapy in Elderly Patients (≥ 70 Years)[a]

Use hematopoietic growth factors in patients treated with combination chemotherapy with dose intensity equivalent to that of CHOP
Maintain hemoglobin level ≥ 120 g/L with erythropoietin
Consider adjusting doses of renally excreted drugs according to patient's glomerular filtration rate

CHOP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone.
[a] See Balducci and Yates.[14]

chemotherapy.[9,10] In addition, a prospective study in women who were treated with doxorubicin and cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for breast carcinoma showed that, in women age > 70 years, there was a greater incidence, duration, and severity of neutropenia and also a trend toward deeper ANC nadirs with greater age.[11] Furthermore, studies of risk factors for the toxicity of chemotherapy in older patients are underway. In a pilot trial in patients age ≥ 70 years who were treated with chemotherapy for solid tumors or nonleukemic hematologic malignancies, pretreatment parameters (such as increased diastolic blood pressure, bone marrow invasion, and above-normal LDH levels) were associated with greater toxicity.[12]

Age itself is a general risk factor for the development of severe neutropenia or FN, and it also may be associated with other patient characteristics that affect that risk. In some studies, it has been found that poor performance status (e.g., World Health Organization Grade > 1), as a measure of frailty, is a significant risk factor.[5] Thus, a patient's physiologic age, rather than chronologic age, may be a more accurate predictor of the neutropenic risk. One approach to determining a patient's physiologic age is to use a comprehensive geriatric assessment, but this has not been adopted widely in oncology practice.[13] Conversely, dose reductions in chemotherapy due to the risk of myelosuppression in older patients that are based on age alone are not appropriate, because otherwise healthy older patients may obtain equal benefit from chemotherapy if they are treated as aggressively as younger patients.[8] The National Comprehensive Cancer Network, instead, recommends giving patients age ≥ 70 years prophylactic hematopoietic growth factors to improve the therapeutic index of myelosuppressive chemotherapy, such as CHOP, in this population (Table 2).[14] In addition, the clinical evidence supports recognizing the elderly as one of the *special populations* for which the guidelines of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) suggest considering primary prophylaxis with growth factors in conjunction with myelosuppressive chemotherapy.[15,16]

Another patient-specific risk factor for later neutropenic complications is the patient's early hematologic response to chemotherapy.[5] This has the advantage of being a functional assessment of the effect of treatment on the patient's bone marrow. The first cycles of treatment can show which patients are at risk, after which dose modifications or prophylactic growth factors are often used, thus reducing the risk in later cycles. Studies have shown the predictive value of the first-cycle nadir in leukocyte counts[17,18] and decreases in hemoglobin levels[18] for predicting neutropenic complications in later cycles. This conditional approach to determining which patients are at greater risk may be useful with regimens with which the risk in the early cycles is low. With many regimens, however, most of the neutropenic complications may occur in the early cycles (see below). For this reason, unconditional strategies based on pretreatment risk factors would be preferable for determining which patients are at greater risk, because they would lead to the use of supportive measures before most complications would occur, not after they had occurred.

The use of growth factors early in chemotherapy also affects the risk of neutropenic complications both in the initial cycle and in subsequent cycles of therapy. Grade 4 neutropenia occurred during the first cycle in ≈ 80% of patients with advanced breast carcinoma who were treated with docetaxel and doxorubicin in 2 clinical trials and declined to ≈ 40% by Cycle 4.[19,20] Those patients were given either pegfilgrastim or daily injections of filgrastim, and it appears that the early administration of these growth factors affected the risk of neutropenia in later cycles, perhaps due to a priming effect on myeloid precursors.[21] This pattern of reduced severity of neutropenia in the later cycles also was seen in pivotal trials of filgrastim in the U.S. and Europe, in which the duration of Grade 4 neutropenia was reduced from 3 days in Cycle 1 to 1 day in the later cycles.[22,23] In contrast, in the placebo arms of these randomized studies in patients with lung carcinoma, the duration of Grade 4 neutropenia was 6 days across all cycles.

Regimen-specific risk factors

The chemotherapy regimen is one of the primary determinants of the risk of neutropenia, and some regimens are more myelotoxic than others. For example, combined cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil is less toxic than AC or combined cyclophosphamide, doxorubicin, and 5-fluorouracil and, consequently, often is preferred in elderly patients with breast carcinoma.[24] To determine more accu-

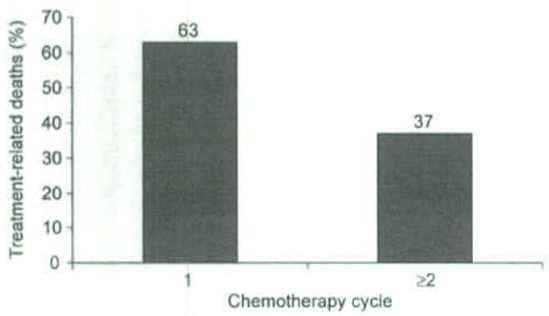


FIGURE 2. Treatment-related deaths, by chemotherapy cycle, in patients with aggressive non-Hodgkin leukemia who were treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. There were 35 deaths in 267 consecutive patients (13%), including 22 deaths (63%) that occurred in the first cycle, and 29 of the 35 deaths (83%) were infection-related. Adapted from Gomez H, Hidalgo M, Casanova L, et al. Risk factors for treatment-related death in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multivariate analysis. *J Clin Oncol.* 1998;16:2065–2069.

rately the risks associated with commonly used chemotherapy regimens, we recently surveyed the literature for the rates of neutropenia that were reported in randomized clinical trials of chemotherapy.[25] We limited our survey to trials in patients with early-stage breast carcinoma and NHL, because these malignancies can be treated with curative intent with appropriate doses of chemotherapy. We found that the rates of myelosuppression and associated complications were reported infrequently. Furthermore, when reported, the rates for the same and similar regimens varied greatly, making it difficult to determine the actual risk.[25] In the absence of clearly defined, regimen-specific risks, assessing the patient-specific risk factors in each patient may have greater value in determining in which patients supportive intervention would be appropriate.

The risk of neutropenia also has been related to the phase of therapy, with the perhaps counterintuitive, but well supported, conclusion that the greatest risk is in the earliest cycles. In 1 study in older patients with aggressive NHL who were treated with CHOP, 63% of the toxic deaths (mostly neutropenia-related) occurred in the first cycle of the 6-cycle to 8-cycle regimens (Fig. 2).[26] A recent practice pattern study also showed that 65% of the hospitalizations for FN occurred in the first 2 cycles of chemotherapy for intermediate-grade NHL.[27] In addition, in patients with advanced breast carcinoma who were treated with docetaxel and doxorubicin in 2 clinical trials, approximately 75% of the episodes of FN during the course of chemotherapy occurred in the first cycle.[28] Again, with a secondary prophylaxis strategy of waiting until a neutropenic complication occurs to implement supportive measures, most of the complications these measures are intended to prevent already may have occurred.

Consequences of FN

The relation between the neutrophil count and the risk of infection has been known for more than 30 years.[1] In addition, for nearly as long, it has been known that the prompt administration of empiric antibiotics, before laboratory confirmation of infection, is crucial in patients with FN, because infection can progress rapidly in these patients.[29] Indeed, there is a 50% likelihood of an established or occult infection in patients with FN, and 20% of febrile patients with severe neutropenia (ANC $< 0.5 \times 10^9$/L) are bacteremic,[30] but the initial phase of infection often is not apparent clinically because of the lack of an inflammatory response. The sites of infection most often are in the alimentary tract, the lungs, and the skin, where invasive procedures provide entry for pathogens.[30,31] The most common organisms that infect patients with cancer and neutropenia in general, as well as the most common causes of bacteremia, are gram-negative rods, such as *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae,* and *Pseudomonas aeruginosa,* and aerobic, gram-positive cocci, such as *Staphylococcus* and *Streptococcus* species and *Enterococcus.*[30,31] There has been a shift in the most common infectious agents since the widespread use of effective empiric antibiotics, from highly lethal, gram-negative bacilli to more indolent, gram-positive bacterial and fungal pathogens.[32]

The Infectious Diseases Society of America (IDSA) has published guidelines for the treatment of neutropenic patients with cancer who become febrile.[31] For the majority of patients with FN, hospitalization with intravenous antibiotics remains the standard of care. Some low-risk patients may be managed with oral antibiotics on an outpatient basis,[33–36] but strict adherence to a standard of care and close follow-up are needed in this population. The antibiotics must be chosen carefully, taking into consideration the institution's patterns of infection and antibiotic susceptibility as well as patient-specific factors, such as drug allergies, and the potential for toxicities, such as renal toxicity from drug interactions or excessive serum levels of the drugs. Moreover, hospitalized patients are exposed to additional pathogens and are at risk for nosocomial infections. Hospitalization with FN continues to be associated with significant mortality (8% of more than 40,000 nontransplantation adult patients with cancer in a recent analysis of 1995–2000 discharge data from the University HealthSystems Consortium[37]) as well as possible detrimental effects on

patients' clinical outcomes because of the discontinuation of chemotherapy or substantial delays or reductions in its delivery. Indeed, a recent analysis that linked data from the Surveillance, Epidemiology, and End Result Program of the National Cancer Institute to data from a practice pattern survey in patients with aggressive NHL found a significant association between the occurrence of FN, reduction in the number of cycles of CHOP delivered, and lower 5-year overall survival.[38]

In addition to its clinical impact, FN has economic consequences that are related to hospitalization and time lost from work. Indeed, 2 recent economic analyses have reported mean lengths of stay in hospitalizations for FN of approximately 10 days, with mean total costs of > $20,000.[37,39] In addition, a study that examined the indirect, nonhospital costs of hospitalizations for FN estimated these at approximately $5000 per hospitalization, with the majority of this amount accounted for by lost wages.[40] Finally, FN directly affects patients' quality of life. The hospital environment, separation from family members; the fear of infection, failure of cancer therapy, and death; and invasive procedures in the hospital all contribute to a substantial reduction in the well being of patients.[41]

Consequences of Afebrile Neutropenia

The presence of Grade 4 neutropenia after chemotherapy and the absence of fever or other signs of infection should alert the clinician to the patient's risk for developing fever and infection. It is recognized widely that profound neutropenia (ANC $< 0.1 \times 10^9$/L) places a patient at very high risk for serious infectious complications. Prophylactic antibiotics may be prescribed in this setting, but the frequency of this practice is not known. Some oncologists maintain that such use of prophylactic antibiotics is warranted by the serious risk of infection, but infectious disease specialists generally warn against the use of empiric antibiotics, fearing the promotion of antibiotic-resistant bacterial and fungal strains. The 2002 guidelines of the IDSA for the prophylactic use of antimicrobial agents in afebrile neutropenic patients state that concern about the problem of emerging drug-resistant bacteria and fungi due to extensive antibiotic use, plus the fact that such prophylaxis has not been shown to consistently reduce mortality rates, leads to the recommendation of avoiding routine prophylaxis with these drugs in neutropenic patients, with the exception of use of trimethoprim-sulfamethoxazole for patients at risk for *Pneumocystis carinii* pneumonitis.[31]

Another response to neutropenia is the therapeutic use of colony-stimulating factor (CSF), i.e., as treatment after the patient has become neutropenic. The extent of this practice was shown in a retrospective survey of community oncology practice patterns[6] that found a wide range in the number of days after chemotherapy that the use of CSF was initiated. In more than two-thirds of patients who were treated with CSF (27% of all patients), the therapy was initiated 5 or more days after the chemotherapy, and it was started in 32% of patients on Days 10–14, the expected time of the ANC nadir.[6] CSF treatment for afebrile neutropenia clearly is not as effective in preventing neutropenic complications as CSF prophylaxis before neutropenia develops. In a randomized, controlled trial, Hartman and colleagues found that treating established neutropenia with CSF failed to provide the benefits achieved with prophylactic CSF.[42]

Chemotherapy dose modifications—delays of the next cycle and/or dose reductions—are another common consequence of neutropenia and are implemented due to a slow recovery of the bone marrow after a previous course of chemotherapy. Recent practice pattern studies have shown the extent to which community oncologists delay and reduce the doses of the chemotherapy. In 1 study, there were neutropenia-related dose modifications in 28% of patients with early-stage breast cancer (more than once in 61% of these patients), and < 85% of the reference chemotherapy dose intensity was delivered in 30% of patients.[43] In another, even larger survey of practice patterns in more than 20,000 patients, also in the setting of adjuvant chemotherapy for breast carcinoma, the average relative dose intensity was < 85% in more than half (58%) of patients.[44] Dose delays and reductions were even more likely in elderly patients (age ≥ 65 years), with two-thirds (67%) of those patients receiving an average relative dose intensity of < 85%.[44]

Dose delays and reductions also may be instigated automatically in certain settings, such as in elderly patients, because of concerns about a greater risk of toxicity. In light of the well documented lower survival in some patients who are treated with less than the full doses of the chemotherapy,[45–49] other options should be considered before reducing dose intensity. The recently reported results of a large randomized trial demonstrating improved survival with dose-dense (14-day) adjuvant regimens versus the standard 21-day regimens in patients with early-stage breast carcinoma provide further support for the hypothesis that delivered dose intensity is an important determinant of outcome.[50] Finally, it is interesting to note that a higher incidence of myelosuppression, possibly correlated with greater dose intensity, was associated with greater survival in patients with early-stage breast

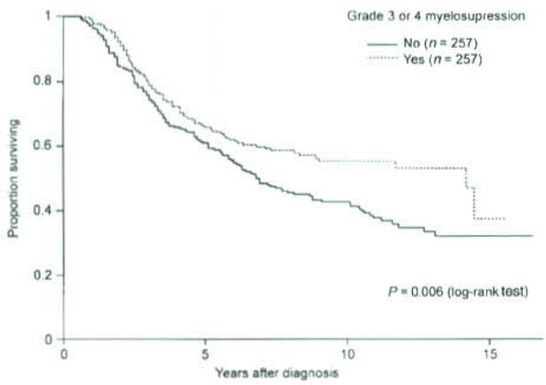


FIGURE 3. Actuarial survival in patients with breast carcinoma who were treated with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil, by the presence or absence of Grade 3 or 4 myelosuppression. Adapted from Mayers C, Panzarella T, Tannock IF. Analysis of the prognostic effects of inclusion in a clinical trial and of myelosuppression on survival after adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer.* 2001;91:2246–2257.

carcinoma who were treated with adjuvant chemotherapy (Fig. 3).[51]

The extent to which the doses of chemotherapy were modified in major randomized clinical trials also was explored in the aforementioned analysis of the literature on chemotherapy in patients with early-stage breast carcinoma and NHL.[52] Data on the received dose intensity were reported in various ways, and approximately 40% of the studies did not report complete information concerning the delivered dose intensity.[52] The majority of the studies described the protocols by which the doses could be modified, primarily in response to hematologic toxicity, but a significant portion of those studies did not report what the actual delivered dose intensity was as a result of these dose modifications. The true myelotoxic potential of a regimen cannot be determined from a report without data on both the incidence of neutropenic complications and the delivered dose intensity that was associated with those complications.

Diminished quality of life is another possible consequence of afebrile neutropenia, and it is being explored in current research. Recent inquiries into the impact of neutropenia on the quality of life of patients with cancer have found that neutropenia affects patients before infection becomes apparent. In the development and validation of a neutropenia-specific quality-of-life instrument, 2 subscales became apparent, fatigue (distinct from that associated with anemia) and worry, which indicates that neutropenia affects specific domains of clinical and emotional well being.[53] Furthermore, data from a large community setting showed a significant association between the depth of the ANC nadir and the decline in quality-of-life measures.[54,55] In addition, there are numerous anecdotal reports that patients simply do not feel as well when their ANC is low. To our knowledge to date, there are no conclusive data showing that neutropenia impairs the quality of life of patients with cancer; however, additional studies in this area are needed. Quality of life has become a larger issue in oncology practice as cancer therapy evolves toward the management of chronic disease and as patient advocacy groups have begun to emphasize decision-making approaches that consider more than just well established clinical and economic outcomes.[41]

In addition to the direct effects of neutropenia on the risk of infection and quality of life, there is evidence that neutropenia is associated with exacerbations of other adverse effects of chemotherapy. A retrospective analysis of data from a study in patients with advanced breast carcinoma found that the incidence and the timing of nonneutropenic adverse events (e.g., abdominal pain, anorexia, fatigue, and emesis) were associated significantly with the incidence and timing of FN primarily occurring during Days 5–10 of the chemotherapy cycle.[56] Whether the occurrence of neutropenia predicts the occurrence of other adverse events or whether neutropenia itself has a causal role in these events is not clear. However, in the current study, the greater incidence, severity, and duration of these common adverse events in patients with FN were independent of factors that increased the risk of FN.

The True Cost of Neutropenia

Significant costs are incurred when FN develops in a patient treated with chemotherapy, as mentioned above. These costs include both direct medical costs and indirect costs that are borne by the patient and his or her family. Economic analyses have estimated the different types of aggregate costs that are incurred in hospitalization for FN, and these can be weighed against the costs of the use of prophylactic CSFs. An early cost-minimization analysis calculated that, when the risk of FN was about 40%, the cost of universal prophylactic granulocyte-CSF was equaled by the reduction in the costs of hospitalization for FN.[57] This threshold remains within the 2000 ASCO guidelines for the use of CSFs.[15] More recent economic analyses suggest that this threshold value should be reevaluated. In 1 such economic analysis, the daily institutional costs in 1105 patients with cancer treated with chemotherapy who were admitted in 1994 and 1995 to the H. Lee Moffitt Cancer Center with FN were estimated.[58] The patients were classified into a group who

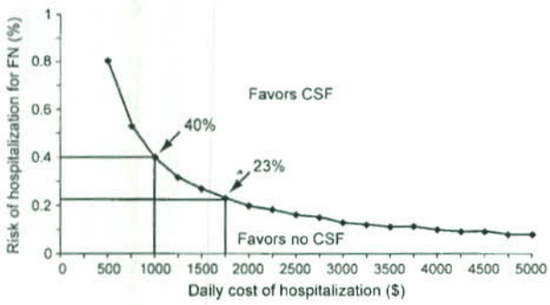


FIGURE 4. Cost-minimization analysis of prophylactic colony-stimulating factor (CSF) initiated during the first cycle of chemotherapy. The greater direct costs of hospitalization for febrile neutropenia (FN) (from approximately $1000 per day in 1991 to approximately $1750 per day in 1996) lowered the risk threshold for cost-effective use of prophylactic CSF from the 40% in the current American Society of Clinical Oncology guidelines[15] to approximately 23%. Adapted from Lyman GH. A predictive model for neutropenia associated with cancer chemotherapy. *Pharmacotherapy.* 2000;20(7 pt 2):104S–111S.

had a primary diagnosis of FN and hospital stays that averaged 8 days and a group that had either a primary or a secondary diagnosis of FN with other comorbidities and hospital stays that averaged 16 days. The average daily costs were similar in the 2 groups ($1675 and $1892), although the resulting total cost was greater for the second group with longer stays. These cost findings have been confirmed in another recent analysis of data from the 1995–2000 discharge summaries of the 115-member University HealthSystems Consortium on more than 55,000 hospitalizations for FN.[37] With these updated and more inclusive data on costs, the threshold at which the use of prophylactic CSF becomes cost-neutral is a 23% risk for FN (Fig. 4).[58,59] Moreover, the use of a treatment model with an outpatient option for low-risk patients had little effect on the cost-minimization threshold risk, because low-risk patients already have a minor impact on costs, which are dominated by the higher risk patients with comorbidities and long hospital stays.[60]

Another economic analysis of adjuvant chemotherapy for patients with early-stage breast carcinoma used a conditional risk model based on the first-cycle ANC nadir and drop in hemoglobin level to determine whether prophylactic CSF would be used in the subsequent cycles.[18] If CSFs were used in the 50% of patients with the highest risk of FN, then the estimated cost per life-year saved was about $34,000 for a patient age 55 years. This estimate is based on assumptions about the effect of receiving full-dose chemotherapy on overall survival, and it declines as smaller percentages of the highest risk patients are given CSF. The cost per life-year saved with the 50% cut-off value is within the range of costs for other common medical conditions (Fig. 5).[59,61]

The aforementioned cost estimates include both direct (e.g., pharmacy) and indirect (e.g., nursing) medical costs but not nonmedical costs that patients incur, such as time lost from work and transportation costs. These costs have been estimated in women with gynecologic malignancies,[40] and other surveys are planned or are underway. A true accounting of these out-of-pocket costs, in addition to updates of the medical costs, would help in determining when to use prophylactic CSF by adding a societal perspective to the debate. Focusing on only part of the costs, such as the direct medical expenses, may lead to cost shifting and fails to consider the actual financial impact on all affected parties.

Models for Predicting Risks in Individual Patients

It has been shown that prophylactic CSF reduces the duration of severe neutropenia and, thus, the risk of FN,[19,20–23,62] but its use in all patients is not considered cost-effective. Ideally, these drugs would be targeted to patients who are at greater risk of neutropenic complications and, thus, would be more likely to benefit from them. A risk-prediction model would include an inventory of patient characteristics that have been associated with the risk of neutropenic complications in a given disease and treatment setting. Several studies have found a variety of risk factors in many clinical settings, as described above. Compiling these factors into a comprehensive risk model would make it possible for clinicians to estimate better the likelihood of neutropenic complications in individual patients and, thus, use appropriate prophylactic measures.

Risk models, as discussed above, can be based on unconditional factors, such as pretreatment measures, or on conditional factors, such as the patient's hematologic response in the first cycle of chemotherapy. Oncologists often informally use the conditional model, in which CSF is used to treat patients who have had an episode of FN. Unfortunately, this can result in subjecting many patients to complications that could have been prevented. Unconditional models have the advantage of identifying those patients who are likely to have neutropenic complications before they are exposed to chemotherapy and its myelosuppressive effects.

With many predictors of neutropenic complications now identified, the task remains to test their validity and practicality for clinical use. An ideal risk model could be constructed from a prospective registry of patients treated with chemotherapy in community and academic settings, in which data on a variety of clinical measures could be collected along with

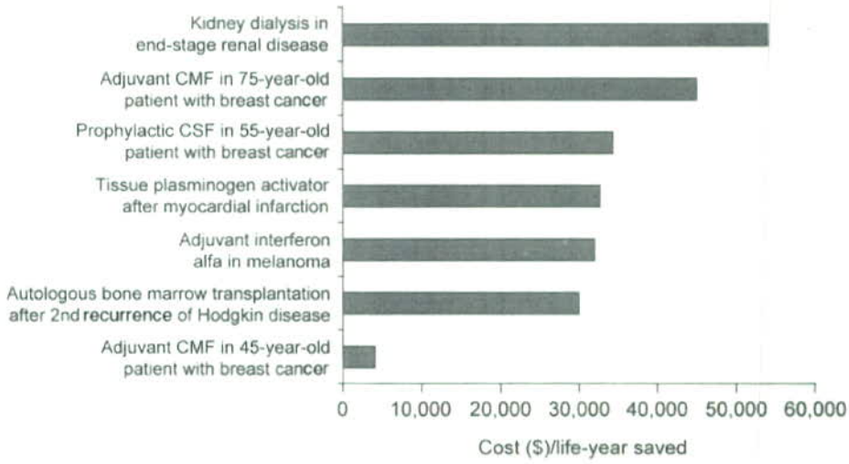


FIGURE 5. Estimated cost per life-year saved of prophylactic cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluoruracil (given to 50% of the patients at highest risk of developing febrile neutropenia) and of other common medical interventions. CMF: cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil; CSF: colony-stimulating factor. Adapted from Lyman GH. A predictive model for neutropenia associated with cancer chemotherapy. *Pharmacotherapy.* 2000;20(7 pt 2):104S–111S.

pretreatment and midcycle ANC values. A prospective registry for this purpose was established in 2001, and its initial findings are expected to be available in 2004.[52,63]

Conclusions

Despite the fact that neutropenia is the major dose-limiting toxicity of cancer chemotherapy, the epidemiology of CIN and its clinical and economic consequences only recently have begun to be elucidated. With additional research into factors that reliably predict neutropenic complications, researchers may be able to develop a predictive model that clinicians can incorporate easily into their everyday practice. The goal of these efforts is to accurately assess a patient's risk for the development of neutropenic complications during the course of chemotherapy, so that appropriate prophylactic measures can be implemented before the first cycle of treatment in those patients who are at highest risk and so that such measures can be avoided in patients at lowest risk. This goal likely will be achieved in the near future, ushering in a new era in the cost-effective use of hematopoietic growth factors.

REFERENCES

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64: 328–340.
2. Blackwell S, Crawford J. Filgrastim (r-metHuG-CSF) in the chemotherapy setting. In: Morstyn G, Dexter TM, Foote M, editors. Filgrastim (r-metHuG-CSF) in clinical practice. New York: Marcel Dekker, 1994:103–106.
3. National Cancer Institute. Common toxicity criteria, version 2.0. Available from URL: http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf [access date January 3, 2003].
4. Lyman GH, Lyman CH, Dale DC, Crawford J. Risk models for the prediction of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and its consequences: a systematic review and classification [abstract 5443]. *Blood.* 2001;98:413b.
5. Wilson-Royalty M, Lawless G, Palmer C, Brown R. Predictors for chemotherapy-related severe or febrile neutropenia: a review of the clinical literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2002; 7:141–147.
6. Lyman GH, Crawford J, Dale DC, Chen H, Agboola O, Lininger L. Clinical prediction models for febrile neutropenia (FN) and relative dose intensity (RDI) in patients receiving adjuvant breast cancer chemotherapy [abstract 1571]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20:394a.
7. Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, Swasdikul D. A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2000;37:351–360.
8. Balducci L. The geriatric cancer patient: equal benefit from equal treatment. *Cancer Control.* 2001;8:1–25.
9. Morrison VA, Picozzi V, Scott S, et al. The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis. *Clin Lymphoma.* 2001;2:47–56.
10. Chrischilles E, Delgado DJ, Stolshek BS, et al. Impact of age and colony-stimulating factor use on hospital length of stay for febrile neutropenia in CHOP-treated non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Control.* 2002;9:203–211.
11. Dees EC, O'Reilly S, Goodman SN, et al. A prospective pharmacologic evaluation of age-related toxicity of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer Invest.* 2000;18:521–529.
12. Extermann M, Chen H, Cantor AB, et al. Predictors of tolerance to chemotherapy in older cancer patients: a prospective pilot study. *Eur J Cancer.* 2002;38:1466–1473.
13. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist.* 2000;5:224–237.
14. Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Huntington).* 2000; 14:221–227.

15. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol.* 2000;18:3558–3585.
16. Balducci L, Lyman GH. Patients aged ≥ 70 are at high risk for neutropenic infection and should receive hemopoietic growth factors when treated with moderately toxic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2001;19:1583–1585.
17. Blay JY, Chauvin F, Le Cesne A, et al. Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. *J Clin Oncol.* 1996;14:636–643.
18. Silber JH, Fridman M, DiPaola RS, et al. First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early-stage breast cancer therapy. *J Clin Oncol.* 1998; 16:2392–2400.
19. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk Stage II or Stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:727–731.
20. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter Phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol.* 2003;14:29–35.
21. Crawford J. Pegfilgrastim for the prevention of chemotherapy-induced neutropenic complications, with dosing once per chemotherapy cycle. *Today's Therapeutic Trends.* 2002; 20:393–418.
22. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1991;325:164–170.
23. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer.* 1993;29A:319–324.
24. Lyman GH, Kuderer NM, Balducci L. Cost-benefit analysis of granulocyte colony-stimulating factor in the management of elderly cancer patients. *Curr Opin Hematol.* 2002;9:207–214.
25. Dale DC, Crawford J, Lyman G. Chemotherapy-induced neutropenia and associated complications in randomized clinical trials: an evidence-based review [abstract 1638]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20:410a.
26. Gomez H, Hidalgo M, Casanova L, et al. Risk factors for treatment-related death in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multivariate analysis. *J Clin Oncol.* 1998;16:2065–2069.
27. Caggiano V, Stolshek BS, Delgado DJ, Carter WB. First and all cycle febrile neutropenia hospitalizations (FNH) and costs in intermediate grade non-Hodgkins lymphoma (IGL) patients on standard-dose CHOP therapy [abstract 1810]. *Blood.* 2001;98:431a.
28. Meza L, Baselga J, Holmes FA, Liang B, Breddy J. Incidence of febrile neutropenia (FN) is directly related to duration of severe neutropenia (DSN) after myelosuppressive chemotherapy [abstract 2840]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21: 255b.
29. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med.* 1971;284: 1061–1065.
30. Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med.* 1986;80:13–20.
31. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002;34:730–751.
32. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Antimicrob Chemother.* 1998;41(Suppl D):13–24.
33. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med.* 1988;148:2561–2568.
34. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer.* 1993;71:3640–3646.
35. Rolston KV. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis.* 1999;29:515–521.
36. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000;18: 3038–3051.
37. Kuderer N, Cosler LE, Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Cost and mortality associated with febrile neutropenia in adult cancer patients [abstract 998]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21:250a.
38. Chrischilles E, Link B, Scott S, Delgado DJ, Fridman M. Factors associated with early termination of CHOP, and its association with overall survival among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL) [abstract 1539]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21:385a.
39. Gandhi SK, Arguelles L, Boyer JG. Economic impact of neutropenia and febrile neutropenia in breast cancer: estimates from two national databases. *Pharmacotherapy.* 2001;21: 684–690.
40. Cosler LE, Agboola O, Calhoun EA, Lyman GH. An updated risk threshold model for G-CSF prophylaxis use in cancer chemotherapy: incorporation of patient out-of-pocket and indirect costs. Poster presented at the seventh annual meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Arlington, Virginia, May 19–22, 2002.
41. Lyman GH, Kuderer NM. Filgrastim in patients with neutropenia: potential effects on quality of life. *Drugs.* 2002; 62(Suppl 1):65–78.
42. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. *N Engl J Med.* 1997;336:1776–1780.
43. Link BK, Budd GT, Scott S, et al. Delivering adjuvant chemotherapy to women with early-stage breast carcinoma: current patterns of care. *Cancer.* 2001;92:1354–1367.
44. Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence of low dose intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *J Clin Oncol.* In press.
45. Epelbaum R, Faraggi D, Ben Arie Y, et al. Survival of diffuse large cell lymphoma. A multivariate analysis including dose intensity variables. *Cancer.* 1990;66:1124–1129.
46. Kwak LW, Halpern J, Olshen RA, Horning SJ. Prognostic significance of actual dose intensity in diffuse large-cell lymphoma: results of a tree-structured survival analysis. *J Clin Oncol.* 1990;8:963–977.

47. Lepage E, Gisselbrecht C, Haioun C, et al. Prognostic significance of received relative dose intensity in non-Hodgkin's lymphoma patients: application to LNH-87 protocol. The GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte). *Ann Oncol.* 1993;4:651–656.
48. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med.* 1995;332:901–906.
49. Budman DR, Berry DA, Cirrincione CT, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1205–1211.
50. Citron ML, Berry DA, Cirrincione CT, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* 2003;21: 1431–1439. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2003;21:2226.
51. Mayers C, Panzarella T, Tannock IF. Analysis of the prognostic effects of inclusion in a clinical trial and of myelosuppression on survival after adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer.* 2001;91:2246–2257.
52. Dale DC, Wolff D, Agboola O, Crawford J, Lyman GH. Prospective patient registry for the development of risk models of neutropenic complications including febrile neutropenia (FN) [abstract 5593]. *Blood.* 2002;100:502b.
53. Calhoun EA, Chang CH, Welshman EE, Cella DF. Development and validation of the FACT-neutropenia [abstract 1791]. *Blood.* 2001;98:427a.
54. Fortner BV, Stolshek BS, Schwartzberg L, et al. Decline in absolute neutrophil count (ANC) is associated with lower quality of life (QOL) in cancer patients receiving docetaxel [abstract 2808]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21:247b.
55. Okon TA, Fortner BV, Schwartzberg L, et al. Quality of life (QOL) in patients with grade IV chemotherapy-induced neutropenia (CIN) [abstract 2920]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21:275b.
56. Glaspy J, Hackett J, Flyer P, Dunford D, Liang B. Febrile neutropenia is associated with an increase in the incidence, duration, and severity of chemotherapy toxicities [abstract 1812]. *Blood.* 2001;98:432a.
57. Lyman GH, Lyman CG, Sanderson RA, Balducci L. Decision analysis of hematopoietic growth factor use in patients receiving cancer chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85: 488–493.
58. Lyman GH, Kuderer N, Greene J, Balducci L. The economics of febrile neutropenia: implications for the use of colony-stimulating factors. *Eur J Cancer.* 1998;34:1857–1864.
59. Lyman GH. A predictive model for neutropenia associated with cancer chemotherapy. *Pharmacotherapy.* 2000;20(7 pt 2):104S–111S.
60. Sivasubramaniam V, Dale DC, Crawford J, Agboola Y, Lyman G. Impact of outpatient treatment of febrile neutropenia (FN) on risk thresholds for G-CSF prophylaxis in cancer chemotherapy (CT) [abstract 1563]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20:392a.
61. Silber JH, Fridman M, Shpilsky A, et al. Modeling the cost-effectiveness of granulocyte colony-stimulating factor use in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:2435–2444.
62. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med.* 2002;112:406–411.
63. Lyman GH, Crawford J, Dale DC, Wolff DA. Predicting the risk of chemotherapy-induced neutropenia in patients with breast cancer: rationale for prospective risk model development. Poster presented at the 25th annual meeting of the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, December 11–14, 2002.

Neutropenia inducida por quimioterapia

Los riesgos, consecuencias y nuevas direcciones para su Manejo

Jeffrey Crawford, M.D.[1]

David C. Dale, M.D.[2]

Gary H. Lyman, M.D., M.P.H.[3]

1. División de Oncología y Hematología del Centro Médico de Duke University, Durham, Carolina del Norte.

2. Departamento de Medicina de la Universidad de Washington, Seattle, Washington.

3. Centro de James P. Wilmont Cáncer de la Universidad del Centro Médico de Rochester, Rochester, Nueva York.

La quimioterapia cito tóxica suprime el sistema hematopoyético, bloqueando los mecanismos protectores anfitriones y limita las dosis de quimioterapia que pueden ser tolerados. La neutropenia, la toxicidad más seria, está asociada con el riesgo de infecciones mortales así como también con las reducciones de dosis de quimioterapia y demoras que pueden comprometer los resultados de tratamientos. Los autores revisaron la literatura reciente para proveer una actualización en la investigación de la neutropenia inducida por quimioterapia y sus complicaciones e impacto, y discuten las implicaciones de este trabajo para mejorar el manejo de pacientes con cáncer quienes son tratados con quimioterapia supresora. A pesar de su importancia como la toxicidad principal limitante de la dosis de la quimioterapia, mucho acerca de la neutropenia y sus consecuencias e impacto sigue siendo desconocido. Encuestas recientes indican que la neutropenia sigue siendo un problema corriente asociado con morbilidad, mortalidad sustancial y costos. Mucha investigación ha buscado identificar los factores de riesgo que puedan predisponer pacientes a complicaciones de neutropenia, incluyendo neutropenia febril, en un esfuerzo para predecir cuales pacientes están en riesgo y

usar estrategias preventivas, como factores estimulantes de colonia profiláctica, mas eficiente en cuanto a costos. Complicaciones neutropenicas asociadas a la quimioterapia mielosupresora es una causa significante de mortalidad, posiblemente comprometiendo los resultados de tratamientos, y costos de salud excesivos. Investigación en cuanto a cuantificar el riesgo de complicaciones neutropenicas puede hacer posible que en un futuro cercano se enfoquen en pacientes con mayor riesgo con las estrategias preventivas apropiadas, por lo tanto maximizando los beneficios y minimizando los costos. Cáncer 2004; 100; 228 – 37

Palabras claves: quimioterapia, mielo-supresión, neutropenia, neutropenia febril, infección, factores de riesgo, factores estimulantes de colonias.

La quimioterapia citotóxida predeciblemente suprime el sistema hematopoyético, impidiendo los mecanismos protectores de anfitrión. La neutropenia es la toxicidad hematológica más seria de la quimioterapia de cáncer, a menudo limitando las dosis de quimioterapia que pueden ser toleradas. El grado y duración de la neutropenia determina el riesgo de infección (Fig 1). 1.2 el criterio de toxicidad común del instituto de cáncer nación al es la escala más común para calificar la severidad de las citopenias asociadas al quimioterapia de cáncer; delinea la neutropenia en 4 grados (cuadro 1))

La quimioterapia predispone a pacientes con cáncer a infecciones ambos suprimiendo la producción de neutrófilos y efectos citotóxicos en las células que alinean el tracto alimenticio. Los neutrófilos son la primer línea de defensa contra infecciones como el primer componente celular de la respuesta inflamatoria y un componente clave de la inmunidad innata. La neutropenia reduce la respuesta inflamatoria a infecciones nacientes, permitiendo la multiplicación bacteriana y su invasión. Ya que la neutropenia reduce los signos y síntomas de infección, pacientes con neutropenia a menudo está presente con fiebre como el único signo de infección. En este entorno, los pacientes con fiebre y neutropenia, o

neutropenia febril (FN), deben ser tratados agresivamente, típicamente con antibióticos intravenosos y hospitalización, por los riesgos de muerte de infección rápidamente esparcida.

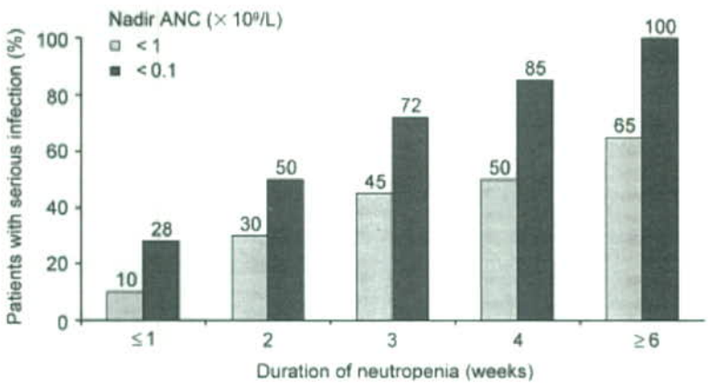


FIGURA 1. La incidencia de infecciones graves, por el punto más bajo de recuento absoluto de neutrófilos (ANC) y la duración de la neutropenia. Adaptado de Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Relaciones cuantitativas entre los leucocitos circulantes y la infección en pacientes con leucemia aguda. Ann Intern Med. 1966; 64:328 -340.

TABLA 1

Grados de Neutropenia

Grado	Conteo absoluto de neutrofilos (x 10^9/L)
0	dentro de límites normales
1	≥1.5 to < 2.0
2	≥ 1.0 to < 1.5
3	≥ 0.5 to < 1.0
4	≥ 0.5

De acuerdo con el Instituto Nacional del Cáncer criterios comunes de toxicidad, la versión 2.0.3

La disponibilidad de factores de crecimiento hematopoyético y mejoras con terapias de antibióticos han cambiado en gran medida la manera como los clínicos abordan el manejo de la neutropenia, sin embargo esta complicación sigue siendo una preocupación central en el envío de quimioterapia de cáncer. Esta revisión

resume las consecuencias clínicas e la neutropenia inducida por quimioterapia (CIN). Y describe los esfuerzos actuales para predecir que pacientes pueden experimentar complicaciones neutropenicas. Demoras y reducciones en dosis de quimioterapia, FN, infecciones con hongos y bacterianas y muertes sépticas.

Epidemiologia de CIN y riesgo de complicaciones de neutropenia

Todos los pacientes que son tratados con quimioterapia están en riesgo de desarrollar complicaciones neutropenias, pero es difícil para los médicos predecir que pacientes o población de pacientes claramente están en mayor riesgo. Los factores de riesgo identificados para la neutropenia pueden ser clasificados como específicos a un paciente o específicos a para un régimen.

Factores de Riesgo específicos a pacientes

Como los regímenes de quimioterapia están estandarizados por tipo de cáncer, los factores de riesgo específicos a paciente so particularmente importantes en cualquier tipo de tratamiento. los factores de riesgo específicos a paciente son el tipo de cáncer y etapa de la enfermedad, medida de salud pre-tratamiento, condicione comórbida, estado de desempeño, y edad. Con respecto al tipo de enfermedad, es claro que los pacientes con males hematológicos tienen un mayor riesgo de neutropenia que los pacientes con tumores sólidos por el proceso inherente de la enfermedad como también la intensidad del tratamiento requerido.

En una revisión de 18 modelos de riesgo publicados que fueron desarrollados para evaluar riesgo neutropenico, Lyman y otros describió 2 tipos de modelos – los que predicen neutropenia severa de FN o intensidad de dosis reducida (Tipo 1) y los que predicen bacteriemia u otras consecuencias de FN (Tipo 2). los factores de riesgo que fueron validados en por lo menos 2 modelos de cada tipo fueron edad, estado de desempeño, intensidad de dosis, y nivel de Lactato-deshidrogenasa sérica (LDH) para los modelos Tipo 1 y edad, leucemia o linfoma, alta temperatura, y baja presión sanguínea en la admisión para modelos Tipo 2.

Los autores de otra revisión encontraron varios de los mismos factores de riesgo, incluyendo edad y estado de desempeño.

Las anomalías de laboratorio que indiquen ya sea condición de comórbida o nivel de enfermedad pueden predecir complicaciones neutropenicas. Por ejemplo, estudios retrospectivos han encontrado el valor predictivo en el pre- tratamiento de conteos de leucocitos. En 1 estudio prospectivo de pacientes con linfoma no-Hodgkin agresivo (NHL) quienes fueron tratados con ciclo fosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona (CHOP), también se encontraron concentraciones de albumina ≤ 3.5 g/dL, un nivel de LDH mayor que lo normal, y participación de médula ósea del linfoma todos fueron indicadores importantes de la neutropenia mortal (conteo de neutrófilo absoluto (ANC) ≤ 0.5 X 10^9 /L) o FN (ANC ≤0.5 X 10^9/L y temperatura ≥ 38.3°C).

TABLA 2

Directrices del National Comprehensive Cancer Network para minimizar la toxicidad de la quimioterapia en pacientes de edad avanzada (> 70 años)[a]

Usa los factores de crecimiento hematopoyéticos en pacientes tratados con quimioterapia de combinación con dosis intensidad equivalente a la de CHOP

Mantener el nivel de hemoglobina? 120 g / L con eritropoyetina

Considere la posibilidad de ajustar las dosis de los fármacos excretados por vía renal de acuerdo a la tasa de filtración glomerular del paciente

CHOP: ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona.

A Ver Balducci y Yates.14

El rol de la edad en la susceptibilidad de complicaciones neutropenicas ha sido explorada intensivamente. Los intentos iniciales para documentar mayor edad (>65 años o > 70 años) como un factor de riesgo fueron confundidas por la exclusión de pacientes de alta edad de las pruebas clínicas como también la inclusión que admitía solo de otra manera ancianos saludables pacientes en dichas pruebas en los cuales la alta edad no era por si mismo un criterio de

exclusión. En contraste, 7 de cada 9 estudios examinaron en una revisión de los factores de riesgo para neutropenia severa o FN demostraron un efecto importante de la edad en cuanto al riesgo. Esto incluye un estudio retrospectivo de patrones de prácticas, el cual demostró que los pacientes mayores con NHL tenían más hospitalizaciones por FN y recibían una intensidad de dosis relativamente menor de Quimioterapia. también un estudio prospectivo en mujeres que fueron tratadas con doxorrubicina y ciclo-fosfamida (AC) como quimioterapia adyuvante para carcinoma del seno demostró que, en mujeres con más de 70 años de edad, hubo mayor incidencia, duración y severidad de neutropenia y también una tendencia de punto mas bajo mas profundo de ANC para la toxicidad de la quimioterapia en pacientes ancianos están en camino. en una prueba piloto en pacientes con edad igual o mayor a los 70 años que fueron tratados con quimioterapia para males hematológicos no leucémicos de tumores sólidos , parámetros de pre-tratamiento (como incrementada presión de sangre diastólica, invasión de médula ósea, y nivel LDH mayor de lo normal) fueron asociados con mayor toxicidad.

La edad en si misma es un factor de riesgo general para el desarrollo de neutropenia o FN severa, y también puede asociarse a otras características de pacientes que afecten ese riesgo. en unos estudios, se ha encontrado que bajo estado de desempeño (ej., Grado>1 en la Organización Mundial de la Salud), como una medida de debilidad , como un factor de riesgo importante. Aunque la edad fisiológica de los pacientes. en vez de la edad cronológica, puede ser un indicador más preciso para el riesgo neutropenico. Un enfoque para determinar la edad fisiológica de un paciente es usar una evaluación exhausta geriátrica, pero esto no ha sido adoptado ampliamente en la práctica oncológica. En cambio, las reducciones de dosis en la quimioterapia por el riesgo de mielo-supresión en pacientes mayores que basada solo en la edad no es apropiada, ya que de otra manera pacientes mayores saludables pueden obtener beneficios iguales de la quimioterapia si son tratados tan agresivamente como pacientes más jóvenes. La

red comprensiva de Cáncer Nacional, en vez, recomienda darle a los pacientes ≥ 70 años factores de crecimiento profilácticos hematopoyéticos para mejorar el índice terapéutico de la quimioterapia mielo supresora, como CHOP, en esta población (Cuadro 2). adicionalmente la evidencia clínica apoya reconocer a los ancianos como una de las poblaciones especiales para lo cual las pautas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica(ASCO) sugiere considerar la profilaxis primaria con factores de crecimiento en conjunto a la quimioterapia mielo supresora, [15.16]

Otro factor de Riesgo específico al paciente para las complicaciones neutropenicas es la respuesta hematológica temprana a la quimioterapia del paciente. [5] Esto ha tenido la ventaja de ser una evaluación funcional del efecto del tratamiento en la médula ósea del paciente. los primeros ciclos de tratamiento pueden mostrar que pacientes están en riesgo, después de que modificación de dosis o factores de crecimiento profiláctico son usados a menudo, entonces reduciendo el riesgo en ciclos futuros. los estudios han demostrado el valor indicativo de nadir del primer ciclo en los conteos de leucemia [17,18] y reducciones en los niveles de hemoglobina [18] para predecir complicaciones neutropenicas en ciclos futuros. Este enfoque condicional para determinar que pacientes están en un mayor riesgo puede ser útil con regímenes con los cuales el riesgo en ciclos tempranos es bajo. con muchos regímenes, sin embargo, la mayoría de complicaciones neutropenicas pueden ocurrir en los ciclos tempranos (Ver a seguir). Por esta razón, estrategias incondicionales basadas en factores de riesgo pre-tratamiento serían preferibles para determinar que pacientes están en un mayor riesgo, ya que ellos lideraran al uso de mediciones de apoyo antes de que la mayoría de complicaciones ocurran, no después de que lo hagan.

El uso de Factores de crecimiento temprano en la quimioterapia también afecta el riesgo de complicaciones neutropenicas ambos en el ciclo inicial y en los ciclos subsecuentes de terapia. Neutropenia Grado 4 ocurrió durante el primer ciclo en –

80% de pacientes con carcinoma de seno avanzado quienes fueron tratados con docetaxel y doxorrubicina en dos pruebas clínicas y se redujeron a 40% para el ciclo [4. 19.20] Esos pacientes les fue aplicado pegfilgrastim o inyecciones diarias de filgrastim, y parece que la administración temprana de estos factores de crecimiento afectaron el riesgo de neutropenia en ciclos futuros, de pronto por el efecto de imprimación en los precursores mieloides. [21] este patrón de reducida severidad de neutropenia en los ciclos futuros también fue encontrado desde 3 días en el Ciclo 1 hasta 1 día en los ciclos futuros. [22,23] En contraste, en los placebos de estos estudios aleatorios en pacientes con carcinoma pulmonar la duración de la neutropenia 4 fue de 6 días en todos los ciclos.

Factores de Riesgo de Régimen Especifico.

el régimen de quimioterapia es uno de los factores de riesgo de neutropenia primarios, y unos regímenes son más mielo tóxicos que otros. por ejemplo combinación de ciclofosfamida, metotrexata, y 5- fluroracilo es menos tóxico que AC o combinación de ciclo fosfamida, duoxorrubicina, y 5-flurouracilo, y , consecuentemente, a menudo se prefiere en los pacientes ancianos con carcinoma del seno. para determinar con precisión en vez del riesgo asociado con los regímenes de quimioterapia comúnmente usados, recientemente hicimos una encuesta de la literatura para los ritmos de neutropenia que fueron reportados en pruebas clínicas aleatorias de quimioterapia. [25] limitamos nuestra encuesta en pacientes con carcinoma del seno en las etapas tempranas y NHL, ya que los males pueden ser tratados con intención curativa con las dosis apropiadas de quimioterapia. encontramos que las tasas de mielo supresión y complicaciones asociadas fueron reportadas infrecuentemente. Aun más, cuando fueron reportados, los ritmos de los mismos regienes y los similares variaron de forma excesiva, dificultando la determinación del riesgo real. en la falta de claridad definida, los riesgos específicos de régimen, evaluando los factores de riesgo

específicos al paciente en cada paciente pueden tener un valor mayor al determinar que intervenciones de apoyo al paciente serian apropiados.

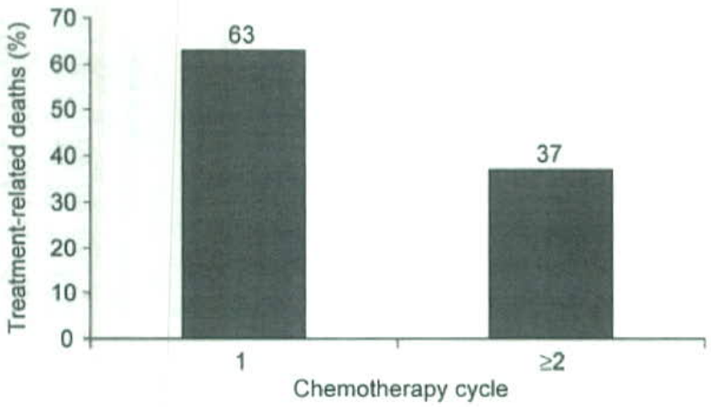


FIGURA 2. Muertes relacionadas con el tratamiento, por ciclo de quimioterapia, en pacientes con leucemia agresiva no Hodgkin que fueron tratados con ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona. Hubo 35 muertes en 267 pacientes (13%), incluyendo 22 muertes (63%) que se produjeron en el primer ciclo y 29 de las 35 muertes (83%) estaban relacionadas con la infección. Adaptado de Gómez H, Hidalgo M, Casanova L, et al. Factores de riesgo de muerte relacionada con el tratamiento en pacientes ancianos con linfoma no Hodgkin agresivo: resultados de un análisis multivariado. J Clin Oncol. 1998; 16:2065-2069.

El riesgo de neutropenia también ha estado relacionado a la fase de la terapia, con probablemente contra intuitivo, pero bien apoyado, conclusión que el mayor riesgo en los primeros ciclos. en 1 estudio en pacientes ancianos con NHL agresivo quienes fueron tratados con CHOP, 63% de muertes tóxicas (mayormente relacionadas a la neutropenia) ocurrieron en el primer ciclo de regímenes de 6-ciclos a 8-ciclos (Figura 2). [26] Un estudio de patrones de prácticas recientes demostró que el 65% de las hospitalizaciones para FN ocurrieron en los 2 primeros ciclos de la quimioterapia para NHL de grado-intermedio. [27] adicionalmente, en pacientes con carcinoma de seno avanzado quienes fueron tratados con docetaxel y doxorrubicina en 2 pruebas clínicas, aproximadamente

75% de los episodios de FN durante el trascurso de la quimioterapia ocurrieron en el primer ciclo. [28] Nuevamente, con una estrategia de profilaxis secundaria de esperar hasta que ocurra una complicación neutropenica para implementar las medidas de apoyo, en la mayoría de las complicaciones estas medidas eran apuntadas a prevenir lo que ya pudo ocurrir.

Consecuencias de FN

La relación entre el conteo neutrófilo y el riesgo de infección ha sido conocido por más de 30 años. adicionalmente, por casi la misma duración, ha sido conocido que la administración pronta de antibióticos empíricos, antes de la confirmación de infección del laboratorio es crucial en pacientes con FN, ya que la infección puede progresar rápidamente en estos pacientes. [29] Es verdad, hay una posibilidad del 50% de una infección establecida y oculta en pacientes con FN, y 20% de pacientes febriles con neutropenia severa (ANC < 0.5 X 10^9/L) son bacterianas, [30] pero en la fase inicial de infección a menudo no es aparente clínicamente por la falta de respuesta inflamatoria. Los sitios de infección más comunes son el tracto alimenticio, los pulmones, y la piel, cuando los procedimientos invasivos proveen entrada para patógenos. [30,31]

El organismo más común que infecta pacientes con cáncer y neutropenia en general, como también la causa más común de bacteriemia, son los bacilos gram-negativos, como la Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, y Pseudomonas Aeruginosa,y aerobicos, y cocos gran-positivos, como las especies staphylococcus y streptococcus y Enterococcus. [30,31] ha habido un cambio en los agentes más infecciosos comunes desde la amplia propagación de los antibióticos efectivos empíricos, de altamente letales, bacilos gran-negativos a más indolentes, bacterias gran-positivas y patógenos fúngicos. [32]

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) ha publicado pautas para el tratamiento de pacientes neutropenicos con cáncer quienes terminaron febriles. [31] para la mayoría de pacientes con FN, la hospitalización con antibióticos

intravenosos sigue siendo el estándar de cuidado. algunos pacientes de bajo riesgo pueden ser tratados con antibióticos orales de manera externa, fuera de hospitalización, pero seguimiento estricto de un estándar de cuidado y seguimiento cuidadoso es necesitado en esta población. los antibióticos deben escogerse cuidadosamente, considerando los patrones de infección y susceptibilidad de antibióticos de la institución como también los factores específicos a paciente, como la toxicidad renal de las interacciones de la droga o niveles muy altos de las drogas. inclusive, los pacientes hospitalizados son expuestos a patógenos adicionales y están bajo riesgo de infecciones nosocomiales. Hospitalización con FN continúa siendo asociada a mortalidad significante (8% de más de 40,000 pacientes adultos de no-trasplantados con cáncer en un análisis reciente de 1995-2000 información de salida del Consorcio de Sistemas de Salud Universitarios [37]) como posibles efectos nocivos en los resultados clínicos del paciente por la descontinuación de la quimioterapia o demoras importantes o reducción de su entrega. verdaderamente, un análisis reciente que vinculaba información de Vigilancia, Epidemiología y Programa de Resultados Finales del Instituto Nacional de Cáncer para información de un estudio de patrones de práctica en pacientes con NHL agresivo halló una asociación importante entre la ocurrencia de FN, reducción en el numero de ciclos de CHOP entregados, y supervivencia general de 5-años.

adicionalmente al impacto clínico, la FN tiene consecuencias económicas relacionadas a la hospitalización y tiempo perdido del trabajo. Verdaderamente, 2 análisis económicos recientes reportaron duraciones promedio de estadía en hospitalización para FN de aproximadamente 10 días, con costo promedio de > $20,000. [37,39] Adicionalmente, un estudio que examinó los costos no hospitalarios, indirectos de las hospitalizaciones estimándolos en aproximadamente $5000 por hospitalización, con la mayoría de su cantidad por salarios perdidos. [40] Finalmente, FN afecta directamente la calidad de vida del paciente. el ambiente hospitalario,

separación de los familiares; miedo de infección falla de terapia de cáncer, y muerte; y procedimientos invasivos en el hospital contribuyen a una reducción importante del bienestar de los pacientes. [41]

Consecuencias de Neutropenia no Febril

la presencia de neutropenia Grado 4 después de la quimioterapia y la falta de fiebre u otros signos de infección deberá alertar al médico del riesgo del paciente de desarrollar fiebre e infecciones. se reconoce que la neutropenia profunda (ANC-< 0.1X 10^9/L) pone al paciente en un riesgo muy alto de infecciones serias y complicaciones. Antibióticos profilácticos pueden recetarse en este caso, pero la frecuencia de esta práctica no es conocida. Algunos oncólogos mantienen que dicho uso de antibióticos profilácticos es asegurado por el serio riesgo de infección, pero los especialistas en enfermedades infecciosas generalmente advierten en contra de antibióticos empíricos, con temor a la promoción de bacteria resistente a antibióticos y líneas de bacterias. Las pautas del 2002 de IDSA para el uso profiláctico de agentes anti microbianos en pacientes neutropenicos no febriles estipula que la preocupación del problema es el surgimiento de bacteria y hongos resistentes a las drogas por el uso extenso de antibióticos, además del hecho que dicha profilaxis no ha sido demostrada como reductora constante de tasas de mortalidad, llevando a la recomendación de evadir la profilaxis rutinaria con estas mismas drogas en pacientes neutropenicos, con excepción del uso de sulfamethoxazole y trimethoprim para pacientes con alto riesgo de neumonitis *Pneumocystis carinii.* [31]

Otra respuesta a la neutropenia es el uso terapéutico de factores estimulantes de colonia (CSF), ej. Como tratamiento después de que el paciente se convierta en neutropenico. en la medida de esta práctica se demostró en una encuesta retrospectiva de la comunidad de patrones de práctica de oncología 6 que se encontraron un alto rango en el número de días después de la quimioterapia que el uso de CSF fue iniciado. en más de dos tercios de pacientes que fueron

tratados con CSF (27% de todos los pacientes), la terapia fue iniciada 5 o más días después de la quimioterapia, y fue comenzada en 32% de pacientes en los Días 10-14, el tiempo esperado del nadir ANC. 6 Tratamiento CSF para neutropenia no febril no es tan efectivo en cuanto a prevenir las complicaciones de neutropenia como la profilaxis CSF antes del desarrollo de la neutropenia. en pruebas aleatorias, controladas, Hartman y sus colegas encontraron que tratar neutropenia establecida con CSF fallo al proveer los beneficios logrados don CSF profiláctica. [42].

Las modificaciones de dosis de quimioterapias – demoras en el próxima ciclo y/o reducciones de dosis – son otra consecuencia común de la neutropenia y son implementadas por una lenta recuperación de la médula ósea después de un trascurso previo de quimioterapia. Estudios de patrones de práctica recientes han demostrado el alcance al cual la comunidad oncóloga demora y reduce las dosis de quimioterapia. En 1 estudio, hubo modificaciones de dosis relacionadas a la neutropenia en 28% de los pacientes con cáncer de seno en su etapa temprana (más de uno en cada 61% de estos pacientes), y <85% de la intensidad de dosis referencia de quimioterapia fue entregada en 30% de los pacientes. [43] en otra encuesta, aún mayor encuesta de patrones de prácticas en más de 20,000 pacientes, también en el entorno a la quimioterapia adyuvante para carcinoma del seno, la intensidad de dosis relativa promedio fue < 85% en más de la mitad (58%) de los pacientes. [44] Demoras de dosis y reducciones fueron aun más probables en los pacientes ancianos (edad ≥ 65 años), con dos tercios (67%) de dichos pacientes recibiendo una intensidad promedio relativa de <85%. [44]

Las demoras de dosis y reducción también pueden ser instigadas automáticamente en ciertos casos como en pacientes ancianos por que preocupa con un mayor riesgo de toxicidad. Tras bien documentado menor supervivencia en muchos pacientes quienes son tratados con menos de dosis completas de quimioterapia, [45, 49] otras opciones deben ser consideradas antes de reducir la

intensidad de dosis. Los resultados recientemente reportados de una prueba más grande aleatoria demostraron supervivencia superior con régimen adyuvante de (14-días) contra en estándar de 21 días de régimen en la temprana fase de carcinoma de seno provee más soporte para la hipótesis de que la intensidad de la dosis otorgada es un determinante importante del resultado. finalmente, es interesante ver que una incidencia mayor de mielo supresión , posiblemente correlacionada con una dosis mayor, lo cual fue asociado mayor supervivencia de los pacientes con carcinoma temprano quienes fueron tratados con quimioterapia adyuvante (Fig. 3). [51]

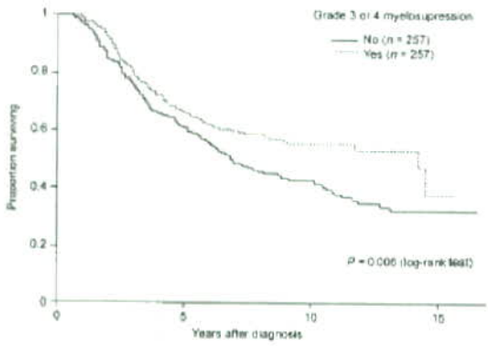


FIGURA 3. La probabilidad de supervivencia en pacientes con carcinoma de mama que fueron tratados con ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo, por la presencia o ausencia de Grado 3 o 4 mielosupresión. Adaptado de Mayers C, Panzarella T, Tannock IF. Análisis de los efectos de pronóstico de la inclusión en un ensayo clínico y de la mielosupresión en la supervivencia después de la quimioterapia adyuvante para el carcinoma de mama. Cáncer. 2001; 91:2246 - 2257.

En la medida en la que las dosis de quimioterapia fueron modificados en las pruebas clínicas aleatorias también se exploró en el análisis anteriormente mencionado de la literatura de la quimioterapia en pacientes con carcinoma de seno temprano y NHL. [52] la Información sobre la intensidad de dosis recibida fue reportada en varias formas, y aproximadamente el 40% de los estudios no

reportaron información completa respecto a la intensidad de dosis entregada. la mayoría de los estudios describieron los protocolos por los cuales las dosis pudiesen ser modificadas, principalmente en respuesta a la toxicidad hematológica, pero una porción significante de dichos estudios no reportaron cual fue la cantidad real de intensidad de dosis como resultado a dichas modificaciones de dosis. el verdadero potencial mielo tóxico de un régimen no puede ser determinado de un reporte sin información respecto a ambas la incidencia de complicaciones neutropenicas y la intensidad de dosis provista que fue asociada a dichas complicaciones.

La calidad de vida reducida es otra consecuencia posible de neutropenia no febril, y está siendo explorada en la investigación actual. Recientes preguntas respecto el impacto de la neutropenia en la calidad de vida de los pacientes con cáncer ha encontrado que la neutropenia afecta pacientes antes de que la infección sea visible. en el desarrollo y validación de un instrumento de calidad de vida especifico por neutropenia, 2 sub escalas se demostraron, fatiga (distinta de la asociada con la anemia) y preocupación, lo cual indica que la neutropenia afecta dominios específicos y el bienestar emocional también. Inclusive, la información de una gran prueba comunitaria demostró un fuerte asociación entre la profundidad del nadir de ANC y la medición de reducción de la calidad de vida. [54,55] Adicionalmente, hay muchos reportes anecdóticos que pacientes simplemente no se sienten tan bien cuando su ANC es bajo. En cuanto a nuestro conocimiento actualmente, no hay información conclusiva que demuestre que la neutropenia deteriore la calidad de vida de los pacientes con cáncer; sin embargo, estudios adicionales en esta área son necesarios. la calidad de vida se ha convertido en un mayor problema en la práctica de oncología ya que la terapia de cáncer se envuelve hacia el manejo de la enfermedad crónica y ya que grupos de vocería de pacientes se han empezado a enfocar en los enfoques de toma de decisiones que consideran más los resultados económicos y médicos.[41]

Además de los efectos directos de la neutropenia en el riesgo de infección y calidad de vida, hay evidencia que la neutropenia está asociada a la exacerbación de otros efectos adversos de la quimioterapia. Un análisis retrospectivo de la información de un estudio en pacientes con carcinoma avanzado de seno encontraron que la incidencia y el tiempo de los eventos adversos no neutropenicos (ej. dolor en el abdomen, anorexia, fatiga, y emesis) fueron significantemente asociados a la incidencia y el tiempo de FN ocurriendo principalmente durante los 5-10 días del ciclo de quimioterapia. [56] Ya sea que la eventualidad de neutropenia predice la eventualidad de otros efectos adversos o si la neutropenia misma tiene un rol causal en estos eventos no está claro todavía. Sin embargo, en un estudio reciente, la mayor ocurrencia, severidad y duración de estos eventos adversos comunes en pacientes con FN fueron independientes de factores que incrementan el riesgo de FN.

El verdadero costo de la neutropenia

Costos significantes son contraídos cuando se desarrolla FN en un paciente tratado con quimioterapia, como se menciona anteriormente. Estos costos incluyen ambos los médicos directos y los costos indirectos que surgen por los pacientes y su familia. Análisis económicos han estimado distintos tipos de costos agregados que son contraídos en la hospitalización para la FN, y estos pueden ser calculados contra el costo del uso de CSFs profilácticos. Un análisis temprano de minimización de costos calculó que, cuando el riesgo de FN fue aproximadamente 40% el costo de granulocitos-CSF profiláctico fue igualado por la reducción en el costo de hospitalización para FN. [57]. Este límite sigue dentro de las pautas del 2000 ASCO para el uso de CSFs. [15] Análisis económicos más recientes sugieren que este valor límite debe ser reevaluado. En 1 de dichos análisis económicos, los costos institucionales diarios en 1105 pacientes con cáncer tratado con quimioterapia quienes fueron admitidos en 1994 y 1995 al Centro de Cáncer H.Lee Moffitt con FN fueron estimados. [58] Los pacientes fueron clasificados dentro de un

grupo quienes tenían un diagnóstico primario de FN y estadías en el hospital con un promedio de 8 días y un grupo que tenía un diagnóstico ya sea primario o secundario de FN con otras comorbilidades y estancias en el hospital con un promedio de 16 días. Los gastos diarios promedio fueron similares en los 2 grupos ($ 1675 y $ 1892), aunque el costo total resultante fue mayor para el segundo grupo con estadías mas largas. Estos hallazgos de costos se han confirmado en otro análisis reciente de los datos de los informes de alta de 1995-2000 de 115 miembros de la Universidad Consorcio HealthSystems en más de 55.000 hospitalizaciones por FN.[37] Con estos datos actualizados y más inclusivos de los costos, el umbral en el que el uso de CSF profiláctico convierte el costo-neutral es un 23% del riesgo del de FN (Fig. 4) .[58,59] por otra parte, el uso de un modelo de tratamiento, con una opción para pacientes ambulatorios para pacientes de bajo riesgo tuvo poco efecto sobre la minimización de costes umbral de riesgo, ya que los pacientes de bajo riesgo ya tienen un impacto menor en los costos, que están dominadas por los pacientes de alto riesgo con comorbilidades y muchos días de estadía hospitalaria.[60]

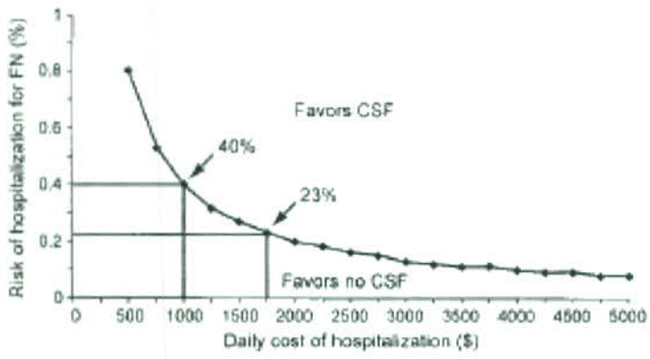


FIGURA 4. Análisis de minimización de costes del factor estimulante de colonias de profiláctica (CSF) inició durante el primer ciclo de quimioterapia. Los costes más directos de hospitalización por neutropenia febril (FN) (desde aproximadamente $ 1000 por día en 1991 a aproximadamente $ 1,750 por día en 1996) redujeron el umbral de riesgo para el uso rentable de CSF profiláctico del 40% en la actual Sociedad Americana de Oncología Clínica guidelines15 a

proximadamente 23%. Adaptado de Lyman GH. Un modelo predictivo para la neutropenia asociada a quimioterapia contra el cáncer. Farmacoterapia. 2000; 20 (7 pt 2): 104S-111S.

Otro análisis económico de la quimioterapia adyuvante para los pacientes con carcinoma de mama en estadio temprano utiliza un modelo de riesgo condicional basado en el primer ciclo del punto mas bajo de ANC y la caída en el nivel de hemoglobina para determinar si el CSF profiláctico se utiliza en los ciclos posteriores.[18] Si se utilizan MCA en el 50% de los pacientes con el mayor riesgo de FN, el costo estimado por año de vida ganado fue de alrededor de $ 34,000 para un paciente de edad 55 años. Esta estimación se basa en suposiciones sobre el efecto de recibir quimioterapia de dosis completa en la supervivencia global, y disminuye a medida que un menor porcentaje de los pacientes de mayor riesgo se dan CSF. El costo por año de vida ganado con el valor de corte de 50% se encuentra dentro del rango de los costos para otras condiciones médicas comunes (Fig. 5).[59,61]

Las estimaciones de los costos antes mencionados incluyen tanto los costos directos (por ejemplo, farmacia) e indirectos (por ejemplo, ancianos) médicos, pero no los costos no médicos en los que los pacientes incurren, tales como pérdida de tiempo de trabajo y los costos de transporte. Estos costes se han estimado en mujeres con cánceres ginecológicos[40] y otras encuestas han previsto o están en marcha. Una verdadera contabilidad de estos gastos directos de su bolsillo, además de las actualizaciones de los costos médicos, podría ayudar a determinar cuándo utilizar CSF profiláctico mediante la adición de una perspectiva social para el debate. Centrándose en sólo una parte de los gastos, como los gastos médicos directos, puede conducir a la transferencia de costos y no tiene en cuenta el impacto financiero real a todas las partes afectadas.

Modelos para la predicción de riesgos en pacientes individuales

Se ha demostrado que los CSF profilácticos reducen la duración de la neutropenia grave y, por lo tanto, el riesgo de FN,[19,20-23, 62] pero su uso en todos los pacientes no se considera rentable. Lo ideal sería que estos fármacos pudieran ser dirigidos a los pacientes que están en mayor riesgo de complicaciones neutropénicas y, por lo tanto, sería más probable que se beneficien de ellos. Un modelo de predicción de riesgo incluiría un inventario de las características de los pacientes que se han asociado con el riesgo de complicaciones neutropénicas en un entorno de enfermedad y el tratamiento dado. Varios estudios han encontrado una variedad de factores de riesgo en muchos entornos clínicos, como se describió anteriormente. La compilación de estos factores en un modelo integral de riesgos permitiría a los médicos estimar mejor la probabilidad de complicaciones en pacientes neutropénicos de las personas y, por lo tanto, el uso de medidas profilácticas adecuadas.

Los modelos de riesgo, como se discutió anteriormente, se pueden basar en factores incondicionales, tales como las medidas de tratamiento previo, o en factores condicionantes, como respuesta hematológica del paciente en el primer ciclo de quimioterapia. Los oncólogos a menudo de manera informal utilizan el modelo condicional, en el que CSF se utiliza para tratar a pacientes que han sufrido un episodio de FN. Desafortunadamente, esto puede dar lugar a exponer a muchos pacientes a complicaciones que podrían haberse evitado. Los modelos incondicionales tienen la ventaja de identificar a los pacientes que son propensos a tener complicaciones neutropénicas antes de ser expuestos a la quimioterapia y sus efectos mielosupresores.

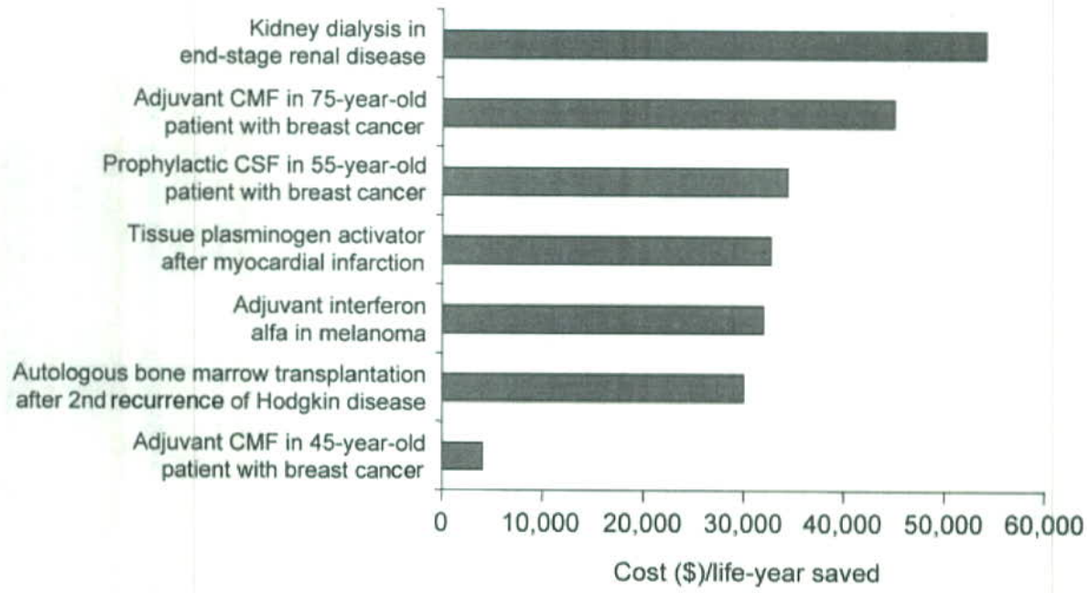


FIGURA 5. Costo estimado por año de vida salvado de ciclofosfamida profiláctica, metotrexato y 5-fluorouracilo (dado el 50% de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar neutropenia febril) y de otras intervenciones médicas comunes. CMF: ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo; CSF: factor estimulante de colonias. Adaptado de Lyman GH. Un modelo predictivo para la neutropenia asociada a quimioterapia contra el cáncer. Farmacoterapia. 2000; 20 (7 pt 2): 104S-111S.

Con muchos predictores de complicaciones de las neutropénas ahora identificados, la tarea permanece para poner a prueba su validez y practicidad para el uso clínico. Un modelo de riesgo ideal podría ser construido a partir de un registro prospectivo de los pacientes tratados con quimioterapia en la comunidad y el ámbito académico, en el que se podrían recoger datos sobre una variedad de medidas clínicas con los valores del tratamiento previo y de la mitad del ciclo del ANC. Un registro prospectivo para este fin se creó en 2001, y se espera que los primeros resultados estén disponibles en 2004.[52,63]

Conclusiones

A pesar del hecho de que la neutropenia es la principal toxicidad limitante de la dosis de la quimioterapia del cáncer, la epidemiología de CIN y sus consecuencias clínicas y económicas sólo recientemente han comenzado a ser dilucidado. Con la

investigación adicional sobre los factores que predicen confiablemente complicaciones neutropénicos, los investigadores pueden ser capaces de desarrollar un modelo predictivo que los médicos pueden incorporar fácilmente en su práctica cotidiana. El objetivo de estos esfuerzos es evaluar con precisión el riesgo que tiene un paciente de desarrollar complicaciones neutropénicas durante el curso de la quimioterapia, por lo que las medidas profilácticas adecuadas pueden ser implementadas antes del primer ciclo de tratamiento en aquellos pacientes que están en riesgo más alto y por lo que tales medidas pueden ser evitadas en pacientes con riesgo bajo. Este objetivo se alcanzará probablemente en un futuro próximo, marcando el inicio de una nueva era en el uso rentable de los factores de crecimiento hematopoyéticos.

REFERENCIAS

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Relaciones cuantitativas entre los leucocitos circulantes y la infección en pacientes con leucemia aguda. Ann Intern Med. 1966, 64: 328-340.

2. Blackwell S, Crawford J. Filgrastim (r-metHuG-CSF) en la configuración quimioterapia. En: Morstyn G, Dexter TM, Foote M, editors. Filgrastim (r-metHuG-CSF) en la práctica clínica. Nueva York: Marcel Dekker, 1994:103-106.

3. Instituto Nacional del Cáncer. Criterios comunes de toxicidad, versión 2.0. Disponible en URL: http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf [fecha de acceso 03 de enero 2003].

4. Lyman GH, Lyman CH, Dale DC, Crawford J. Los modelos de riesgo para la predicción de la neutropenia inducida por quimioterapia (CIN) y sus consecuencias: una revisión sistemática y clasificación [resumen 5443]. Sangre. 2001; 98:413 b.

5. Wilson-libre M, Lawless G, Palmer C, R. Brown Predictores de neutropenia febril grave o relacionada con la quimioterapia: una revisión de la literatura clínica. J Oncol Pharm Pract. 2002; 7:141-147.

6. Lyman GH, Crawford J, Dale DC, Chen H, Agboola O, Lininger L. Modelos de predicción clínica para la neutropenia febril (FN) y la intensidad de la dosis relativa (IDR) en pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia adyuvante [resumen 1571]. Proc Am Soc Clin Oncol. 2001; 20:394a.

7. Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, Swasdikul D. Un modelo predictivo de neutropenia en peligro la vida y la neutropenia febril después del primer ciclo de quimioterapia CHOP en pacientes con linfoma agresivo no Hodgkin. Leuk Lymphoma. 2000; 37:351-360.

8. Balducci L. El paciente con cáncer geriátrico: igual beneficio de la igualdad de trato. Control del Cáncer. 2001; 8:1-25.

9. Morrison VA, Picozzi V, Scott S, et al. El impacto de la edad sobre la intensidad de la dosis suministrada y las hospitalizaciones para la neutropenia febril en pacientes con linfoma de grado intermedio no Hodgkin que recibieron quimioterapia CHOP inicial: un análisis de los factores de riesgo. Linfoma Clin. 2001; 2:47-56.

10. Chrischilles E, Delgado DJ, Stolshek BS, et al. Impacto de la edad y estimulante de colonias de utilización de los factores de la duración de la estancia hospitalaria para la neutropenia febril en CHOP tratos linfoma no-Hodgkin. Control del Cáncer. 2002; 9:203-211.

11. Dees CE, O'Reilly S, SN Goodman, et al. Una evaluación farmacológica potencial de toxicidad relacionada con la edad de la quimioterapia adyuvante en mujeres con cáncer de mama. Cancer Invest. 2000; 18:521-529.

12. Extermann M, Chen H, Cantor AB, et al. Predictores de la tolerancia a la quimioterapia en pacientes con cáncer mayores: estudio piloto prospectivo. Eur J Cancer. 2002; 38:1466-1473.

13. Balducci L, Extermann M. Tratamiento del cáncer en el anciano: un enfoque práctico. Oncólogo. 2000; 5:224 - 237.

14. Balducci L, Yates J. Directrices generales para el manejo de pacientes mayores con cáncer. Oncología (Huntington). 2000; 14:221-227.

15. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 Actualización de las recomendaciones para el uso de los factores estimulante de colonias hematopoyéticas:, guías de práctica clínica basadas en la evidencia.
Sociedad Americana de Factores de Crecimiento del Panel de Expertos de Oncología Clínica. J Clin Oncol. 2000; 18:3558-3585.

16. Balducci L, Lyman GH. Pacientes de ≥ 70 están en alto riesgo de infección neutropénica y deben recibir factores de crecimiento hemopoyéticos cuando son tratados con quimioterapia moderadamente tóxico. J Clin Oncol. 2001; 19:1583-1585

17. Blay JY, Chauvin F, Le Cesne A, et al. linfopenia precoz después de la quimioterapia citotóxica como un factor de riesgo de neutropenia febril. J Clin Oncol. 1996; 14:636-643.

18. Silber JH, Fridman M, DiPaola RS, et al. Hemogramas primer ciclo y neutropenia posterior reducción de la dosis o la demora en el tratamiento del cáncer de mama en etapa temprana. J Clin Oncol. 1998; 16:2392-2400.

19. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al. Cegado, aleatorizado, multicéntrico para evaluar sola pegfilgrastim administración una vez por ciclo frente a filgrastim diario como complemento de la quimioterapia en pacientes con alto riesgo en estadio II o IV de cáncer de mama en estadio III /. J Clin Oncol. 2002; 20:727 - 731.

20. Verde MD, Koelbl H, Baselga J, et al. Un estudio aleatorizado multicéntrico DoubleBlind estudio de fase III de dosis fija de una sola administración de pegfilgrastim frente a filgrastim al día en pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora. Ann Oncol.
2003; 14:29 -35.

21. Crawford J. pegfilgrastim para la prevención de complicaciones de neutropenia inducida por la quimioterapia, con la dosificación una vez por ciclo de quimioterapia. Las tendencias terapéuticas actuales. 2002; 20:393-418.

22. Crawford J, H Ozer, Stoller R, et al. Reducción por el factor estimulante de colonias de granulocitos de la fiebre y la neutropenia inducida por la quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas. N Engl J Med. 1991; 325:164-170.

23. Trillet-Lenoir V, verde J, Manegold C, et al. El factor recombinante estimulador de colonias de granulocitos reduce las complicaciones infecciosas de la quimioterapia citotóxica. Eur J Cancer. 1993; 29A :319-324.

24. Lyman GH, Kuderer NM, Balducci L. El análisis de costo-beneficio del factor estimulante de colonias de granulocitos en el tratamiento de pacientes con cáncer de ancianos. Curr Opin Hematol. 2002; 9:207-214.

25. Dale DC, Crawford J, Lyman G. neutropenia inducida por la quimioterapia y las complicaciones asociadas en los ensayos clínicos aleatorios: una revisión basada en la evidencia [resumen 1638]. Proc Am Soc Clin Oncol. 2001; 20:410a.

26. Gómez H, Hidalgo M, Casanova L, et al. Factores de riesgo de muerte relacionada con el tratamiento en pacientes ancianos con linfoma no Hodgkin agresivo: resultados de un análisis multivariado. J Clin Oncol. 1998; 16:2065-2069.

27. Caggiano V, Stolshek BS, Delgado DJ, Carter WB. Ciclo hospitalizaciones Primera y todo neutropenia febril (FNH) y los costes en el linfoma de grado intermedio no Hodgkin (IGL) de los pacientes en la dosis estándar de la terapia CHOP [resumen 1810]. Sangre. 2001; 98:431a.

28. Meza L, Baselga J, Holmes FA, Liang B, Breddy J. incidencia de neutropenia febril (FN) está directamente relacionado con la duración de la neutropenia grave (DSN) después de la quimioterapia mielosupresora [resumen 2840]. Proc Am Soc Clin Oncol. 2002; 21: 255b.

29. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. La terapia empírica con carbenicilina y gentamicina en pacientes febriles con cáncer y granulocitopenia. N Engl J Med. 1971; 284: 1061-1065.

30. Schimpff SC. El tratamiento antibiótico empírico en pacientes con cáncer granulocitopénicos. Am J Med. 1986; 80:13-20.

31. Hughes, WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Directrices para el uso de agentes antimicrobianos en pacientes neutropénicos con cáncer. Clin Infect Dis. 2002; 34:730-751.

32. Klastersky J. Ciencia y pragmatismo en el tratamiento y la prevención de la infección neutropénica. J Antimicrob Chemother. 1998; 41 (Supl D) :13-24.

33. Talcott JA, Finberg R, RJ Mayer, Goldman L. El curso médico de los pacientes con cáncer con fiebre y neutropenia. Identificación clínica de un subgrupo de bajo riesgo en la presentación. Arch Intern Med. 1988; 148:2561-2568.

34. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, et al. El tratamiento ambulatorio de los episodios febriles en pacientes neutropénicos de bajo riesgo de cáncer. Cáncer. 1993; 71:3640-3646.

35. Rolston KV. Nuevas tendencias en la gestión de los pacientes: terapia basada en el riesgo para los pacientes febriles con neutropenia. Clin Infect Dis. 1999; 29:515-521.

36. Klastersky J, Paesmans M, EB Rubenstein, et al. La Asociación Multinacional de Cuidados Paliativos en el índice de riesgo de cáncer: un sistema multinacional de puntuación para identificar a los pacientes neutropénicos febriles con cáncer de bajo riesgo. J Clin Oncol. 2000; 18: 3038-3051.

37. Kuderer N, Cosler LE, J Crawford, Dale DC, Lyman GH. El costo y la mortalidad asociadas a la neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer [abstractos 998]. Proc Am Soc Clin Oncol. 2002; 21:250a.

38. Chrischilles E, Link B, Scott S, Delgado DJ, Fridman M. Factores asociados con la terminación anticipada de CHOP, y su asociación con la supervivencia

global entre los pacientes con linfoma de grado intermedio no Hodgkin (NHL) [Resumen 1539]. Proc Am Soc Clin Oncol. 2002; 21:385a.

39. Gandhi SK, Arguelles L, Boyer JG. Impacto económico de la neutropenia y la neutropenia febril en el cáncer de mama: las estimaciones a partir de dos bases de datos nacionales. Farmacoterapia. 2001, 21: 684-690.

40. Cosler LE, Agboola O, Calhoun EA, Lyman GH. Un modelo actualizado riesgo umbral de G-CSF uso de la profilaxis en la quimioterapia del cáncer: la incorporación de los gastos directos de su bolsillo e indirectos paciente. Póster presentado en la séptima reunión anual de la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados, en Arlington, Virginia, 19 a 22 mayo 2002.

41. Lyman GH, Kuderer NM. Filgrastim en pacientes con neutropenia: posibles efectos sobre la calidad de vida. Drogas. 2002; 62 (Supl 1) :65-78.

42. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, et al. Factor estimulante de colonias de granulocitos en severa neutropenia afebril chemotherapyinduced. N Engl J Med. 1997, 336:1776 - 1780.

43. Enlace BK, Budd GT, Scott S, et al. La entrega de la quimioterapia adyuvante para mujeres con carcinoma de mama en etapa temprana: los patrones actuales de atención. Cáncer. 2001; 92:1354-1367.

44. Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidencia de la intensidad de la dosis baja de quimioterapia adyuvante del cáncer de mama: un estudio a nivel nacional de las prácticas comunitarias. J Clin Oncol. En prensa.

45. Epelbaum R, Faraggi D, Ben Arie Y, et al. La supervivencia de linfoma difuso de células grandes. Un análisis multivariante incluyendo variables de intensidad de dosis. Cáncer. 1990; 66:1124-1129.

46. Kwak LW, Halpern J, Olshen RA, Horning SJ. Significado pronóstico de la intensidad de la dosis efectiva en el linfoma difuso de células grandes: resultados

de un análisis de supervivencia con estructura de árbol. J Clin Oncol. 1990; 8:963-977.

47. Lepage E, Gisselbrecht C, Haioun C, et al. Significado pronóstico de la intensidad de dosis relativa recibida en los pacientes con linfoma no Hodgkin: aplicación al protocolo de LNH-87. El GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte). Ann Oncol. 1993; 4:651-656.

48. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, C. Brambilla adyuvante ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo en el cáncer de mama con ganglios positivos: los resultados de 20 años de seguimiento. N Engl J Med. 1995; 332:901-906.

49. Budman DR, Berry DA, Cirrincione CT, et al. La dosis y la intensidad de la dosis como determinantes de los resultados en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. El Cancer and Leukemia Group B J Natl Cancer Inst. 1998; 90:1205-1211.

50. ML Citron, Berry DA, Cirrincione CT, et al. Ensayo aleatorio de la quimioterapia combinada de dosis densa contra programado convencional y secuencial frente concurrente como tratamiento adyuvante postoperatorio de cáncer primario de mama con ganglios positivos: primer informe del ensayo Intergroup C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol. 2003, 21: 1431-1439. Errata en: J Clin Oncol. 2003; 21:2226.

51. Mayers C, Panzarella T, Tannock IF. Análisis de los efectos de pronóstico de la inclusión en un ensayo clínico y de la mielosupresión en la supervivencia después de la quimioterapia adyuvante para el carcinoma de mama. Cáncer. 2001; 91:2246-2257.

52. Dale DC, Wolff D, Agboola O, J Crawford, Lyman GH. Registro de pacientes prospectivo para el desarrollo de modelos de riesgo de complicaciones neutropénica, incluyendo neutropenia febril (FN) [Resumen 5593]. Sangre. 2002; 100:502 b.

53. Calhoun EA, Chang CH, galés EE, Cella DF. Desarrollo y validación de la FACT-neutropenia [resumen 1791]. Sangre. 2001; 98:42a.

54. Fortner BV, Stolshek BS, Schwartzberg L, et al. Disminución en el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) se asocia con una menor calidad de vida (QOL) en pacientes con cáncer que reciben docetaxel [resumen 2808]. Proc Am Soc Clin Oncol. 2002; 21:247 b.

55. Okon TA, Fortner BV, Schwartzberg L, et al. Calidad de vida (CDV) en pacientes con IV neutropenia inducida por quimioterapia grado (CIN) [Resumen 2920]. Proc Am Soc Clin Oncol. 2002; 21:275 b.

56. Glaspy J, Hackett J, folleto P, Dunford D, Liang B. La neutropenia febril se asocia con un aumento en la incidencia, duración y gravedad de las toxicidades de quimioterapia [resumen 1812]. Sangre. 2001; 98:432a.

57. Lyman GH, Lyman CG, Sanderson RA, Balducci Decisión L. análisis de factor de crecimiento hematopoyético uso en pacientes que reciben quimioterapia para el cáncer. J Natl Cancer Inst. 1993, 85: 488-493.

58. Lyman GH, Kuderer N, J Greene, Balducci L. La economía de la neutropenia febril: implicaciones para el uso de factores estimulante de colonias. Eur J Cancer. 1998; 34:1857-1864.

59. Lyman GH. Un modelo predictivo para la neutropenia asociada a quimioterapia contra el cáncer. Farmacoterapia. 2000; 20 (7 pt 2): 104S-111S.

60. Sivasubramaniam V, Dale DC, Crawford J, Agboola Y, Lyman G. Impacto del tratamiento ambulatorio de la neutropenia febril (FN) en los umbrales de riesgo para el G-CSF en profilaxis en la quimioterapia del cáncer (CT) [Resumen 1563]. Proc Am Soc Clin Oncol. 2001; 20:392a.

61. Silber JH, Fridman M, Shpilsky A, et al. Modelando el costo-efectividad del uso de factor estimulante de colonias de granulocitos en el cáncer de mama en etapa temprana. J Clin Oncol. 1998; 16:2435-2444.

62. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. factor estimulante de colonias de ranulocitos profiláctica en pacientes que reciben quimioterapia de dosificaci+on intensiva para el cáncer : un meta-análisis. Am J Med. 2002; 112:406-411.

63. Lyman GH, Crawford J, Dale DC, Wolff DA. Predecir el riesgo de neutropenia inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama: fundamentos para el desarrollo del modelo de riesgo potencial. Poster presentado en la 25 ª reunión anual del Simposio San Antonio Breast Cancer, San Antonio, Texas, 11 a 14 diciembre 2002.

Journal of Blood Medicine

Dovepress
open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

REVIEW

Myelodysplastic syndromes/neoplasms: recent classification system based on World Health Organization Classification of Tumors – International Agency for Research on Cancer for Hematopoietic and Lymphoid Tissues

Geetanjali Gupta
Reecha Singh
Dhananjay S Kotasthane
Vaishali D Kotasthane

Department of Pathology, Mahatma Gandhi Medical College and Research Institute, Puducherry-607402, India

Abstract: The myelodysplastic Syndromes (MDS) are a group of clonal hematopoietic stem cell diseases characterized by cytopenia(s), dysplasia in one or more of the major myeloid cell lines, ineffective hematopoiesis, and increased risk of development of acute myeloid leukemia. The classification and the diagnostic criteria have been redefined by the recent World Health Organization Classification of Tumors – International Agency for Research on Cancer for Hematopoietic and Lymphoid Tissues. The myelodysplastic syndromes are now classified into the following categories – refractory cytopenia with unilineage dysplasia, refractory anemia with ring sideroblasts, refractory cytopenia with multilineage dysplasia, refractory anemia with excess blasts, myelodysplastic syndrome associated with isolated del (5q), myelodysplastic syndrome – unclassifiable, and childhood myelodysplastic syndrome. The clinicopathologic features, morphology, differential diagnosis, immunophenotyping, cytogenetics, prognosis and predictive factors are presented in the light of recent World Health Organization Classification of Tumors – International Agency for Research on Cancer.

Keywords: myelodysplastic syndromes, leukemia

Introduction

The myelodysplastic syndromes (MDS) are a group of clonal hematopoietic stem cell diseases characterized by cytopenia(s), dysplasia in one or more of the major myeloid cell lines, ineffective hematopoiesis, and increased risk of development of acute myeloid leukemia (AML).[1–3] The thresholds for cytopenia(s) as recommended in the International Prognostic Scoring System (IPSS) for risk stratification in the MDS are hemoglobin <10 g/dl, absolute neutrophil count (ANC) $<1.8 \times 10^9$/L and platelets $<100 \times 10^9$/L.[4,5] Values above these thresholds are not exclusionary for a diagnosis of MDS if definitive morphologic or cytogenetic findings are present.[6] Myeloblasts in the peripheral blood and bone marrow are $<20\%$. A working group of the World Health Organization (WHO) recently proposed a new classification of MDS (Table 1), based on a significant modification of the original FAB proposals. The classification system as proposed by FAB included the following subtypes – refractory anemia (RA), refractory anemia with ring sideroblasts (RARS), refractory anemia with excess blasts (RAEB), refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEBT), and chronic myelomonocytic leukemia (CMML). In the recent WHO classification, CMML and RAEB-T were removed from

Correspondence: Geetanjali Gupta, Mahatma Gandhi Medical College and Research Institute, Puducherry-607402, India
Tel +91-9442400023
Email gng_82@yahoo.co.in

submit your manuscript | www.dovepress.com
Dovepress
DOI: 10.2147/JBM.S12257

© 2010 Gupta et al, publisher and licensee Dove Medical Press Ltd. This is an Open Access article which permits unrestricted noncommercial use, provided the original work is properly cited.

Table 1 Recent WHO 2008 classification of myelodysplastic syndromes[11]

Disease	Blood findings	Bone marrow findings
Refractory cytopenia with unilineage dysplasia (RCUD) Refractory anemia (RA); Refractory neutropenia (RN); Refractory thrombocytopenia (RT)	Unicytopenia or bicytopenia[§] No or rare blasts (<1%)[#]	Unilineage dysplasia: ≥10% of cells in one myeloid lineage <5% blasts <15% erythroid precursors are ring sideroblasts
Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS)	Anemia No blasts	>15% erythroid precursors are ring sideroblasts Erythroid dysplasia only <5% blasts
Refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD)	Cytopenia(s) No or rare blasts (<1%)[#] No Auer rods <1 × 10^9/L monocytes	Dysplasia in >10% of cells in ≥two myeloid lineages <5% blasts in marrow No Auer rods ±15% ring sideroblasts
Refractory anemia with excess blasts-1 (RAEB-1)	Cytopenia(s) <5% blasts[#] No Auer rods <1 × 10^9/L monocytes	Unilineage or multilineage dysplasia 5%–9% blasts[#] No Auer rods
Refractory anemia with excess blasts-2 (RAEB-2)	Cytopenia(s) 5%–19% blasts Auer rods ± <1 × 10^9/L monocytes	Unilineage or multilineage dysplasia 10%–19% blasts Auer rods ±
Myelodysplastic syndrome – unclassified (MDS-U)	Cytopenias <1% blasts[#]	Unequivocal dysplasia in less than 10% of cells in one or more myeloid cell lines when accompanied by cytogenetic abnormality considered as presumptive evidence for diagnosis of MDS <5% blasts
MDS associated with isolated del (5q)	Anemia Usually normal or increased platelet count No or rare blasts (<1%)	Normal to increased megakaryocytes with hypolobated nuclei <5% blasts Isolated del (5q) cytogenetic abnormality No Auer rods

Notes: [§]Bicytopenia may occasionally be observed. Cases with pancytopenia should be classified as MDS-U.
[#]If the marrow myeloblast percentage is <5% but there are 2%–4% myeloblasts in the blood, the diagnostic classification is RAEB-1. Cases of RCUD and RCMD with 1% myeloblasts in the blood should be classified as MDS, U.

the MDS classification and RAEB was split into two groups with medullary blast counts below and above 10%. In addition, a group of patients with less than 5% medullary blasts but evidence of multilineage dysplasia was defined. MDS patients with 5q – as the sole chromosomal anomaly were also considered a separate group. There is a significant difference in prognosis between RAEB I and RAEB II, as well as a difference between refractory anemia and multilineage dysplasia. Furthermore, patients with 5q – anomaly had a much better prognosis than other WHO subtypes, but this was only true for patients with a medullary blast count below 5%. In summary, the WHO classification appears to define morphological subgroups that are more homogeneous with respect to prognosis than the FAB subtypes.

Although progression to AML is the natural course in many cases of MDS, the percentage of patients who progress varies substantially in the various subtypes. A higher percentage of patients with increased myeloblasts transforms into AML.[7,8] The recurring chromosomal abnormalities and their frequency in MDS at diagnosis is illustrated in Table 2A scoring system for predicting survival and evolution to AML based on percent of BM blasts, type of cytogenetic abnormalities, and degree and number of cytopenias has been proposed by International Prognostic Scoring System (IPSS) for MDS[4,5] (Table 3). Treatment is based on several factors including age, prior history of a myelodysplastic syndrome, overall clinical assessment and tempo of the process.

The annual incidence of myelodysplastic syndromes is 3–5/100000 persons but rising to >20/100000 among those over the age of 70 years.[9,10] MDS principally occurs in older adults with a median age of 70 years. There is a male predominance.

Clinical features

The majority of patients present with symptoms related to cytopenia(s) – hemorrhage, recurrent infection, fatigue, dyspnea, gingival bleeding and hematomas. Most patients are anemic and transfusion dependent.[11] Less frequent are neutropenia or thrombocytopenia. Organomegaly is infrequently observed. Approximately 10%–40% of the

Table 2 Recurring chromosomal abnormalities and their frequency in myelodysplastic syndromes at diagnosis[11]

Abnormality	MDS	t-MDS
Unbalanced		
+8	10%	
–7 or del (7q)	10%	50%
–5 or del (5q)	10%	40%
del (20q)	5%–8%	
–Y	5%	
i(17q) or t(17p)	3%–5%	
–13 or del (13q)	3%	
del (11q)	3%	
del (12p) or t(12p)	3%	
del (9q)	1%–2%	
idic(X)(q13)	1%–2%	
Balanced		
t(11;16)(q23;p13.3)		3%
t(3;21)(q26.2;q22.1)		2%
t(1;3)(p36.3;q21.2)	1%	
t(2;11)(p21;q23)	1%	
inv(3)(q21q26.2)	1%	
t(6;9)(p23;q34)	1%	

Abbreviation: MDS, myelodysplastic syndrome.

patients progress to AML and 20%–40% of the patients die of infection or bleeding, or both.

Etiology

Primary MDS occurs without a known history of chemotherapy or radiation exposure. Possible etiologies for primary MDS include benzene exposure at levels above the minima allowed by most government agencies, cigarette smoking, exposure to agricultural chemicals or solvents and family history of hematopoietic neoplasms.[12] Secondary MDS is usually seen under 50 years of age and is due to chemotherapy, radiation therapy or environmental mutagens.

Morphology

The morphological classification of MDS is principally based on the percent of blasts in the bone marrow (BM) and peripheral blood (PB), the type and degree of dysplasia and the presence of ring sideroblasts.[1] To determine the blast percentage in the BM, a 500-cell differential of all nucleated cells in a smear or trephine imprint is recommended and in the PB, a 200-leukocyte differential. In severely cytopenic patients, buffy coat smears of PB may facilitate performing the differential. The characteristics of dysplasia are relevant when distinguishing between various types of MDS and may be important in predicting biology. Persistent cytopenia without dysplasia and without one of the specific cytogenetic abnormalities considered as presumptive evidence of MDS should be viewed as the recently described "idiopathic cytopenia of undetermined significance" (ICUS).[13] The recommended requisite percentage of cells manifesting dysplasia to qualify as significant is ≥10% in the erythroid precursors and granulocytes.[14] Significant megakaryocyte dysplasia is defined as ≥10% dysplastic megakaryocytes based on evaluation of at least 30 megakaryocytes in smears or sections. Dyserythropoiesis is manifest principally by alterations in the nucleus including budding, internuclear bridging, karyorrhexis, multinuclearity (Figure 2A, 2B and 2C) and megaloblastoid changes (Figure 2A and 2B); cytoplasmic features include ring sideroblasts, vacuolization and periodic acid-Schiff positivity, either diffuse or granular. Dysgranulopoiesis is characterized primarily by nuclear hypolobation (pseudo Pelger–Huet) and hypersegmentation, cytoplasmic hypogranularity, pseudo Chediak–Higashi granules and small size. Megakaryocyte dysplasia is characterized by micro-megakaryocytes with hypolobated nuclei, nonlobated nuclei in megakaryocytes of all sizes, and multiple, widely separated nuclei. The characteristics of dysplasia may be relevant in predicting biology of myelodysplastic disorder and the relationship to specific cytogenetic abnormalities, eg, 5q-syndrome.[6] The significance of Auer rod in myeloid disorders is uncertain. In the revised FAB classification of 1982 it was viewed as evidence of a high grade MDS, refractory anemia with excess of blasts in transformation (RAEBT), irrespective of the blast percentage in the PB or BM.[1] In the prior WHO Classification of the MDS it was considered as evidence of RAEB-2 or CMML-2 in the context of MDS/MPN regardless of blast percentage. This concept is retained in the present classification. The BM in MDS is usually hypercellular or normocellular; the cytopenias result from the ineffective hematopoiesis. Histologically, aggressive MDS may be characterized by the presence of aggregates (3–5 cells) or clusters (>5 cells) of blasts in BM biopsies usually localized in the central portion of the BM away from the vascular structures and endosteal surfaces of the bony trabeculae. These are frequently present in RAEB.

Other investigations reveal normal-to-high serum iron and folic acid levels. The Total Iron Binding Capacity (TIBC) may be normal-to-decreased. There is a decrease in the number of T-lymphocytes (CD4 and CD8) while the B-lymphocytes are quantitatively normal. Serum immunoglobulins are increased and circulating immune complexes are frequently present.[15]

Differential diagnosis

Several nutritional, toxic and other factors including essential element deficiencies and exposure to heavy metals,

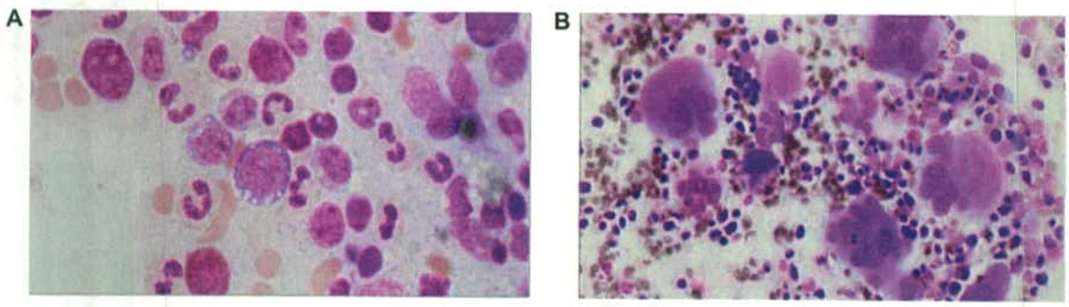


Figure 1 Refractory cytopenia with unilineage dysplasia (RCUD). Bone marrow aspirate (Wright–Giemsa – 100x). **A**) Refractory anemia – showing dyserythropoiesis with cytoplasmic vacuolation. **B**) Refractory thrombocytopenia – showing dysmegakaryopoiesis with multinucleation.

particularly arsenic and several commonly used drugs and biologic agents may cause myelodysplastic changes.[16] Other causes for dyserythropoiesis include congenital hematological disorders, Parvovirus B19 infection and immunosuppressive agent mycophenolate mofetil. Chemotherapeutic agents may result in marked dysplasia of all myeloid cell lineages. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria may also present with features similar to MDS.

Variants

Hypoplastic MDS

In approximately 10% of the cases the BM is hypocellular. These cases have been referred to as hypoplastic MDS. The BM cellularity is <30% or <20% in patients over 60 years of age. This group has no individual prognostic significance. The differential diagnosis for this group includes aplastic anemia, toxic myelopathy and autoimmune disorders. Antithymocyte globulin and other therapies used for aplastic anemia are used as treatment options in this subgroup.[16]

MDS with myelofibrosis

Significant degrees of myelofibrosis are observed in approximately 10% of the cases of MDS. These cases have been referred to as MDS with fibrosis.[17] Most of these cases have an excess of blasts and an aggressive clinical course. Laboratory investigations reveal pancytopenia, hypocellular bone marrow with fibrosis, trilineage dysplasia, small megakaryocytes with hypolobated nuclei and absence of

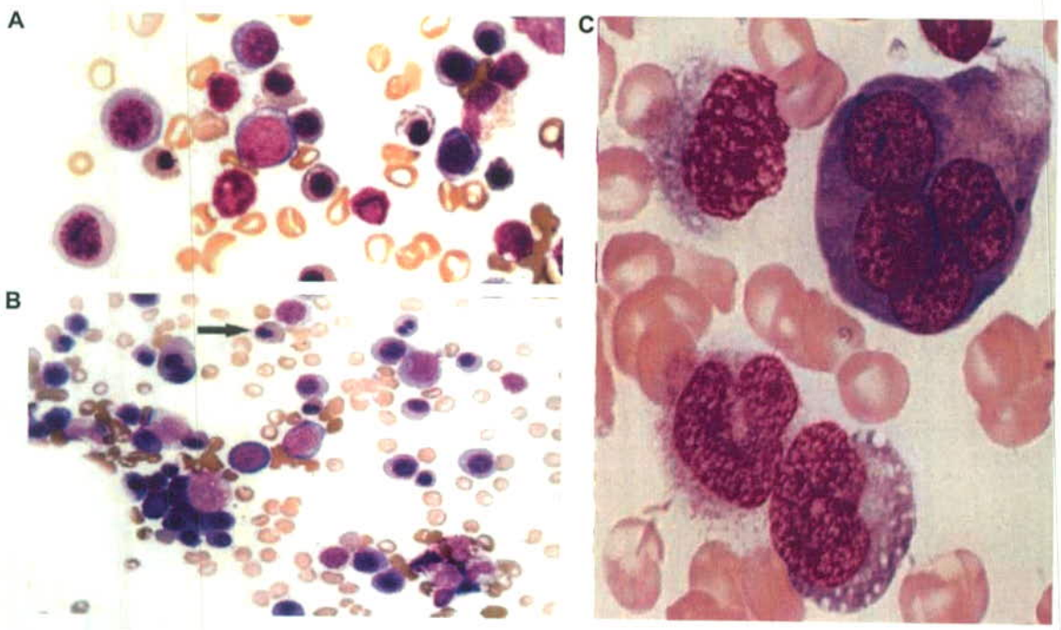


Figure 2 A) Leishman Stain (×100 magnification). Showing dyserythropoiesis. **B**) May–Grunwald Giemsa Stain (×100 magnification). Arrow showing binucleate erythroblast. **C**) Leishman Stain (×200 magnification). Showing multinucleate erythroblast and erythroid dysplasia.

hepatomegaly with prominent splenomegaly. Increase in fibrosis is due to liberation of cytokines such as TGF-β and PDGF from dysplastic megakaryocytes.[15] The differential diagnosis includes myelofibrosis with myeloid metaplasia, chronic myelocytic leukemia and acute megakaryocytic leukemia.

Classification

Refractory cytopenia with unilineage dysplasia

Refractory anemia with unilineage dysplasia (RCUD) is intended to encompass those myelodysplastic syndromes which present with a refractory cytopenia with unilineage dysplasia and includes refractory anemia (RA), refractory neutropenia (RN) and refractory thrombocytopenia (RT). Refractory bicytopenia may be included in the RCUD category if accompanied by unilineage dysplasia. Refractory pancytopenia is placed in a category of myelodysplastic syndrome, unclassifiable (MDS-U). The recommended level for dysplasia is ≥10% of the cell lineage affected. The recommended levels for defining cytopenias are hemoglobin <10 g/dL, absolute neutrophil count (ANC) $<1.8 \times 10^9$/L and platelet count $<100 \times 10^9$/L.[4,5] The presence of peripheral blood blasts essentially excludes a diagnosis of RCUD although in an occasional case a rare blast may be identified.

Refractory cytopenia with unilineage dysplasia comprises 10%–20% of the cases of MDS.[18] The median age of presentation is around 65–70 years. There is no significant sex predilection. Majority of the RCUD cases are RA. Refractory neutropenia and refractory thrombocytopenia are rare. The presenting symptoms are related to the type of cytopenia.

Refractory anemia

The peripheral blood picture in refractory anemia shows normocytic or macrocytic with normochromic red blood cells. There is variable anisopoikilocytosis. Blasts are rarely seen and if present, account for <1% of the white blood cells. The neutrophils and platelets are usually normal in number and morphology. The bone marrow is usually hypercellular with erythroid hyperplasia. Dyserythropoiesis varies from slight to moderate with evidence of dysplasia in 10% or more of the erythroid precursors (Figure 1A, 2A, 2B, 2C). Ring sideroblasts may be present but are <15% of erythroid precursors. Myeloblasts account for <5% of the nucleated BM cells. The neutrophils and megakaryocytes are normal or may show minimal dysplasia, but always <10% in either cell line.

Cytogenetic abnormalities associated with RA include del (20q), +8 and abnormalities of chromosome 5 and/or chromosome 7. Approximately 90%–95% of patients with refractory anemia have low or intermediate International Prognostic Scoring System (IPSS).[4,5]

Refractory neutropenia

Refractory neutropenia is characterized by ≥10% dysplastic neutrophils in the peripheral blood or bone marrow. The dysplasia principally manifests as nuclear hypolobation and hypogranulation. The other myeloid cell lines do not show significant dysplasia (<10%).

Refractory thrombocytopenia

Refractory thrombocytopenia is characterized by ≥10% dysplastic megakaryocytes of at least 30 megakaryocytes evaluated. The dysplasia principally manifests as hypolobate megakaryocytes, binucleate and multinucleate megakaryocytes and micromegakaryocytes (Figure 1B). The other myeloid cell lines do not show significant dysplasia (<10%).

Most patients with refractory thrombocytopenia have low IPSS scores and 90% of the patients live more than two years.[19]

Refractory anemia with ring sideroblasts

Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) is a myelodysplastic syndrome (MDS) characterized by anemia, morphologic dysplasia in the erythroid lineage and ring sideroblasts comprising ≥15% of the bone marrow erythroid precursors. There is no significant dysplasia in the noneryth-roid lineages. Myeloblasts comprise <5% of the nucleated BM cells and are not present in the peripheral blood.

RARS accounts for 3%–11% of the MDS cases. The median age of presentation is 60–73 years with no sex predilection. Primary defects of heme synthesis can largely be excluded because protoporphyrin IX, the end product of porphyrin synthesis, is not decreased in RARS.[20] Acquired mutations in genes of the heme synthetic pathway have not been demonstrated in RARS. Thus a primary defect of mitochondrial iron metabolism is suspected. RARS represents a clonal stem cell defect that manifests as abnormal iron metabolism in the erythroid lineage and results in ineffective erythropoiesis. The PB and BM are the principal sites of involvement. The liver and spleen may show signs of iron overload. Patients present with symptoms related to anemia and progressive iron overload.

The peripheral blood picture shows a normochromic macrocytic or normochromic normocytic anemia. Blasts are

not present in the PB (Figure 3A). The BM aspirate smear shows increase in the number of erythroid precursors with erythroid lineage dysplasia (Figure 3B). Granulocytes and megakaryocytes show no significant dysplasia (<10% dysplastic forms). Hemosiderin laden macrophages are often abundant. On an iron stained aspirate smear, 15% or more of the red cell precursors are ring sideroblasts (Figure 3C). The BM biopsy is normocellular to markedly hypercellular, usually with marked erythroid proliferation. Megakaryocytes are normal in number and morphology.

Clonal chromosomal abnormalities are seen in 5%–20% of cases of RARS and when present, typically involve a single chromosome.[21] Approximately 1%–2% of cases of RARS evolve to acute myeloid leukemia. The overall median survival is 69–108 months.

Refractory cytopenia with multilineage dysplasia

Refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD) is a type of myelodysplastic syndrome with one or more cytopenias and dysplastic changes in two or more of the myeloid lineages: erythroid, granulocytic, megakaryocytic.[14] There are <1% blasts in the peripheral blood and <5% in the bone marrow. Auer rods are not present and the monocytes in the peripheral blood are less than 1×10^9/L. The recommended levels for defining cytopenias are hemoglobin <10 g/dL, absolute neutrophil count $<1.8 \times 10^9$/L and platelet count $<100 \times 10^9$/L.[4,5] The thresholds for dysplasia are ≥10% in each of the affected cell lines. At least 30 megakaryocytes should be evaluated for dysplasia in BM smears or sections.

RCMD accounts for 30% of cases of MDS. The median age is approximately 70 years. There is a slight predominance of males. The peak incidence for males is 70–74 years, for females 75–79 years.[18] Blood and bone marrow are the principal sites of involvement. Most of the patients present with evidence of BM failure with cytopenia of two or more myeloid cell lines.

The BM is usually hypercellular. Myeloblasts account for <5% of the BM cells. Neutrophil dysplasia is characterized by hypogranulation and nuclear hyposegmentation with marked clumping of nuclear chromatin (pseudo Pelger–Huet nuclei) (Figure 4). Erythroid precursors may show cytoplasmic vacuoles and marked nuclear irregularity. The vacuoles may be periodic acid-Schiff (PAS) positive. There may also be diffuse cytoplasmic PAS positivity. Megakaryocyte abnormalities include nonlobated nuclei, hypolobated nuclei, binucleate or multinucleate megakaryocytes and micromegakaryocytes. Micromegakaryocytes are the most reliable and reproducible dysplastic feature in the megakaryocyte series.[22]

Clonal cytogenetic abnormalities including trisomy 8, monosomy 7, del (7q), monosomy 5, del (5q), and del (20q) as well as complex karyotypes, may be found in up to 50% of patients with RCMD.[18,4]

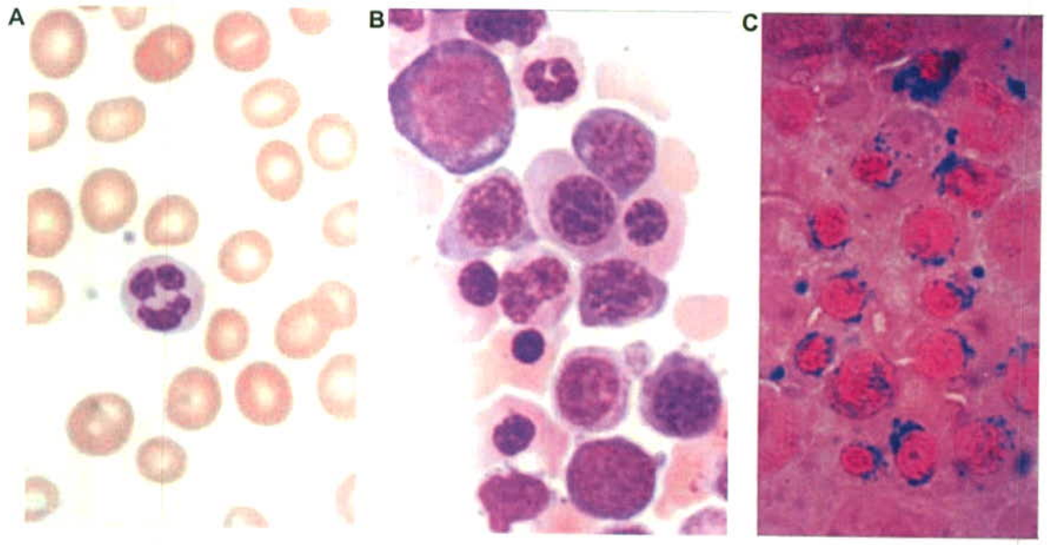


Figure 3 Refractory anemia with ringed sideroblasts (RARS). **A**) Peripheral blood smear (Wright–Giemsa – 100x). Occasional macro-ovalocytes seen. **B**) Bone marrow biopsy specimen (H&E stain – 100x). Erythroid hyperplasia with immature erythroid cells. **C**) Iron stain – 100x. With ringed sideroblasts.

Refractory anemia with excess blasts

Refractory anemia with excess blasts (RAEB) is a myelodysplasyic syndrome with 5%–19% myeloblasts in the bone marrow or 2%–19% blasts in the peripheral blood. Due to differences in survival and incidence of evolution to acute myeloid leukemia (AML), two categories of RAEB are recognized: RAEB-1, defined by 5%–9% blasts in the BM (Figure 5A, 5B) or 2%–4% blasts in the PB, and RAEB-2, defined by 10%–19% blasts in the BM or 5%–19% blasts in the PB.[4] The presence of Auer rods in blasts qualifies a case as RAEB-2 (Figure 5C) irrespective of the blast percentage.[7]

RAEB accounts for approximately 40% of all patients with MDS. It affects individuals above 50 years of age. Risk factors include exposure to environmental toxins; such as pesticides, petroleum derivatives, some heavy metals, and cigarette smoking. RAEB principally involves the blood and bone marrow. Patients present with symptoms related to BM failure, including anemia, thrombocytopenia and neutropenia.

The peripheral blood smear frequently shows abnormalities in all three myeloid cell lines, including red cell anisopoikilocytosis; large, giant or hypogranular platelets and abnormal cytoplasmic granularity and nuclear segmentation of the neutrophils. Blasts are commonly present in the PB. The bone marrow is usually hypercellular with varying degrees of dysplasia. Erythropoiesis may be increased with macrocytic or megaloblastoid changes. Granulopoiesis and megakaryopoiesis are frequently increased with varying degrees of dysplasia. The megakaryocytes often show a tendency to cluster. In the BM biopsy, both erythropoiesis and megakaryopoiesis appear frequently dislocated towards the paratrabecular areas that are normally predominantly occupied by granulopoietic cells. Blasts in RAEB often tend to form cell clusters or aggregates that are usually located away from bone trabeculae and vascular structures, a histologic finding commonly referred to as abnormal localization of immature precursors (ALIP) (Figure 5D). These may be identified by immunohistochemical staining for CD34.

Flow cytometry shows increased number of cells positive for CD34 and CD117. These cells are usually positive for CD38, HLA-DR and myeloid associated antigens CD13 and CD33. Asynchronous expression of granulocytic maturation antigens CD15, CD11b and CD65 can be seen in the blast population. Antibodies such as CD61 or CD42b can aid in the identification of micromegakaryocytes and other small dysplastic forms, which are particularly numerous in cases of RAEB-F.[17]

Clonal cytogenetic abnormalities are present in 30%–50% cases of RAEB. These include +8, –5, del (5q), –7, del (7q) and del (20q). Approximately 25% of cases of RAEB-1 and 33% of patients with RAEB-2 progress to AML, the remainder succumb to sequelae of BM failure. The median survival is approximately 16 months for RAEB-1 and 9 months for RAEB-2.

RAEB with fibrosis (RAEB-F)

The current working definition of MDS with fibrosis (MDS-F) requires diffuse coarse reticulin fibrosis with or without concomitant collagenization, associated with dysplasia in at least two cell lineages.[23] Most of the cases defined as MDS-F belong to the RAEB category. The presence of excess blasts can be demonstrated using immunohistochemistry for CD34. A characteristic finding in RAEB-F is an increased number of megakaryocytes of different cell sizes and a high degree of dysplasia.[17] The differential diagnosis includes therapy-related MDS, myeloproliferative neoplasms, acute panmyelosis with myelofibrosis (APMF) and rarely reactive dyshematopoietic conditions.

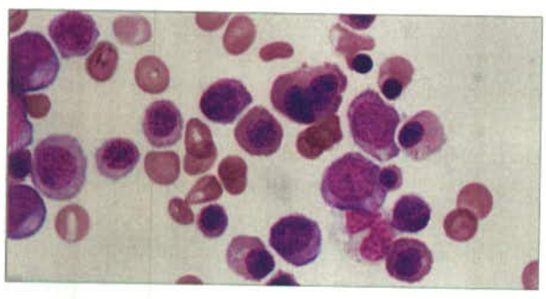


Figure 4 Refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD). Bone marrow aspirate (Wright–Giemsa stain – 100x). Erythroid precursors with nuclear irregularity and myeloid precursors with hypogranulation and hyposegmentation.

Myelodysplastic syndrome with isolated del (5q)

Myelodysplastic syndrome with isolated del (5q) is a MDS characterized by anemia with or without other cytopenias and/or thrombocytosis and in which the sole cytogenetic abnormality is del (5q). Myeloblasts comprise <5% of nucleated BM cells and <1% of peripheral blood leukocytes and Auer rods are absent.

The median age of presentation is 67 years and occurs more often in women. The etiology includes presumed loss of tumor suppressor gene in the deleted region. Possible candidates include early growth response 1 (EGR1) and

α-catenin (CTNNA1) genes. The *RPS 14* gene that encodes a ribosomal protein (40S subunit) has been proposed as a candidate in the 5q-syndrome, raising the possibility that a defect in the ribosomal protein function causes the disorder.[11] The gene haploinsufficiency blocks the processing of the preribosomal RNA and the formation of 40S subunit. Forced expression of *RPS 14* in primary bone marrow cells from patients with the 5q-syndrome rescues the phenotype.[24]

The principal sites of involvement are blood and bone marrow. The most common symptoms are related to anemia, which is often severe and usually macrocytic. Thrombocytosis is present in one-third to one-half of patients, while thrombocytopenia is uncommon.[25]

The bone marrow is usually hypercellular or normocellular and frequently exhibits erythroid hypoplasia. Megakaryocytes are increased in number and are normal to slightly decreased in size with nonlobated or hypolobated nuclei (Figure 6). In contrast, dysplasia in erythroid and myeloid lineages is uncommon.[25]

The sole cytogenetic abnormality involves an interstitial deletion of chromosome 5; the size of the deletion and breakpoints are variable, but bands q31–q33 are invariably deleted. Any additional cytogenetic abnormality if present, (with the exception of loss of Y chromosome), the case should not be placed in this category. It has been recently reported that a small subset of patients with isolated del (5q) may show concomitant JAK2 V617F mutation.[11] The disease is associated with a median survival of 145 months, with transformation to AML occurring in <10% of patients.[25] The thalidomide analog lenalidomide has been shown to benefit MDS patients with isolated del (5q) as well as del (5q) with additional cytogenetic abnormalities.

Myelodysplastic syndrome, unclassifiable

Myelodysplastic syndrome, unclassifiable (MDS-U) is a subtype of MDS which initially lacks findings appropriate for classification into any other MDS category.

The incidence of MDS-U is unknown. The peripheral blood and bone marrow are the principal sites of involvement. Patients present with symptoms similar to those seen in other myelodysplastic syndromes.

There are no specific morphologic findings. The diagnosis of myelodysplastic syndrome, unclassifiable is made in the following three instances: i) Patients with findings of refractory cytopenia with unilineage dysplasia or refractory cytopenia with multilineage dysplasia but with 1% blasts in the peripheral blood, ii) cases of MDS with unilineage dysplasia which are associated with pancytopenia, iii) patients with persistent cytopenia with 1% or fewer blasts in the blood and fewer than 5% in the BM, unequivocal dysplasia in less than 10% of the cells in one or more myeloid lineages, and who have cytogenetic abnormalities considered as a presumptive evidence of MDS.[26]

In cases diagnosed as MDS-U, it is unknown both percentage of patients which transform to acute myeloid leukemia as well as the disease survival.

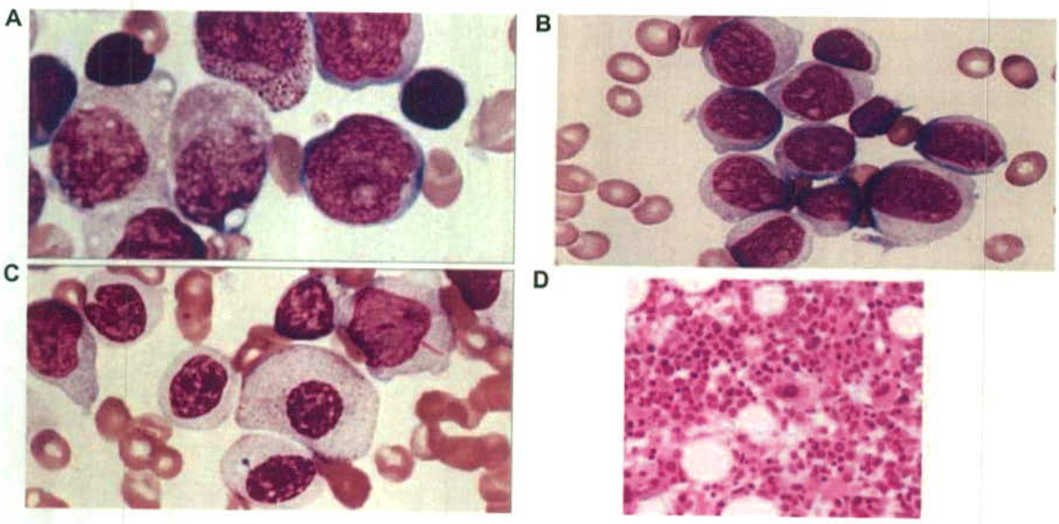


Figure 5 Refractory anemia with excess blasts (RAEB). Bone Marrow (**A, B**) Aspirate (Wright–Giemsa – 100x) showing blasts, RAEB-1. **C**) Aspirate (Wright–Giemsa – 100x) Blasts with Auer rods, RAEB-2. **D**) Biopsy (H&E stain – 40x). Abnormal localization of immature precursors (ALIP).

Childhood myelodysplastic syndrome

Myelodysplastic syndrome is very uncommon in children, accounting for less than 5% of all hematopoietic neoplasms in patients less than 14 years of age. Refractory cytopenia of childhood (RCC) is a myelodysplastic syndrome characterized by persistent cytopenia with <5% blasts in the bone marrow and <2% blasts in the peripheral blood.[27]

RCC is the most common subtype of MDS in childhood accounting for about 50% of the cases. It is diagnosed in all age groups and affects boys and girls with equal frequency. Blood and bone marrow are always affected. Generally, spleen, liver and lymph nodes are not sites of initial manifestation. The most common symptoms are malaise, bleeding, fever and infection. Lymphadenopathy may be present. In up to 20% of patients no clinical signs or symptoms are reported.[28] Congenital abnormalities of different organ systems may be present.

The classical picture of RCC is a peripheral blood smear that shows red blood cell anisopoikilocytosis and macrocytosis. Anisochromia may be present. Hemoglobin <10 g/dL is noted in about half of the affected children. Three quarters of patients have a platelet count below 150×10^9/L. Platelets often display anisocytosis and occasionally giant platelets may be detected. Neutropenia with pseudo-Pelger–Huet nuclei or hypogranularity of neutrophil cytoplasm may be noted. Blasts are absent or account for less than 2% of the white blood cells. On bone marrow aspirate smears dysplastic changes should be present in two different myeloid cell lineages, or exceed 10% in one single cell line. Myeloblasts account for fewer than 5% of bone marrow cells. Megakaryocytes are usually absent or very low in number. The detection of micromegakaryocytes is a strong indicator of RCC (Figure 7). Ring sideroblasts are not found. About 75% of children with RCC show considerable hypocellularity of the bone marrow, down to 5%–10% of the normal age matched value. The morphologic findings are similar to those observed in the normally cellular or hypercellular cases.

Monosomy 7 is the most common cytogenetic abnormality. Other cytogenetic abnormalities including complex karyotypes may also be observed. Patients with monosomy 7 have a significantly higher probability of progression than patients with other chromosomal abnormalities or normal karyotype. Immunosuppressive therapy can be a successful therapy strategy for improving outlook in some children with RCC.

Micromegakaryocytes are readily appreciated by the expression of platelet glycoproteins like CD61 (glycoprotein IIIa), CD41 (glycoprotein IIb/IIIa) or von Willebrand factor. Myeloblasts are positive for CD34, myeloperoxidase, lysozyme and CD117.

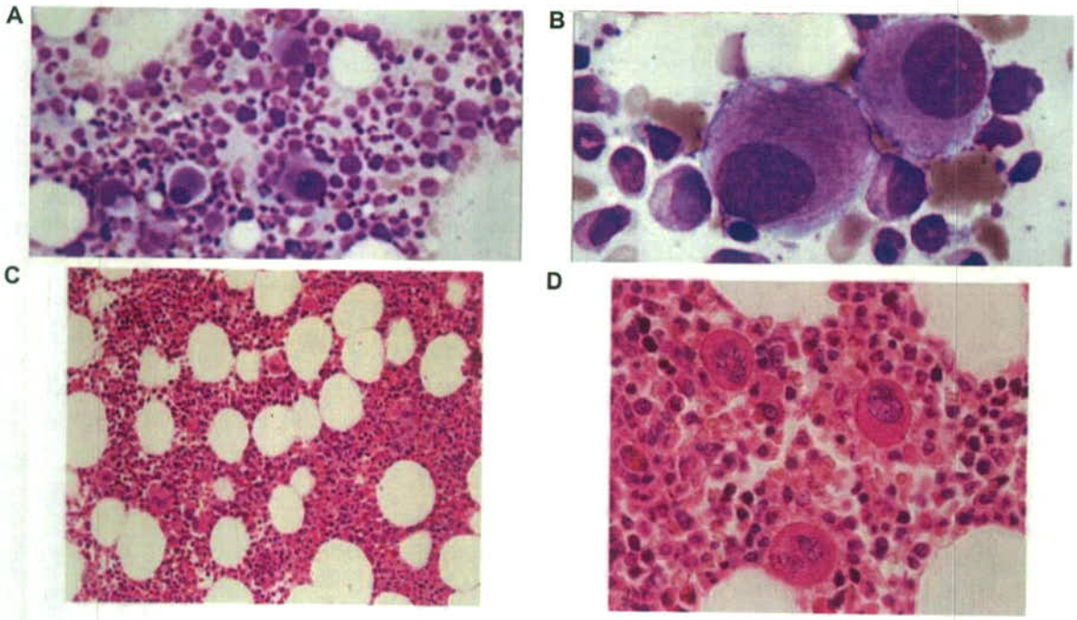


Figure 6 Myelodysplastic syndrome with isolated del (5q). **A, B**) Bone marrow aspirate (40x and 100x). Hypolobated megakaryocyte seen. **C, D**) Bone marrow biopsy – (10x and 40x – H&E stain). Hypercellular bone marrow with myeloid proliferation associated with hypolobated or nonlobated megakaryocytes.

Cytochemistry and immunophenotyping

Peroxidase and Sudan black B identify blasts with a myeloid origin, however, in MDS the blasts may have a lower peroxidase activity than normal blasts. Combined esterase stain may be performed on both peripheral blood and bone marrow for a more accurate assessment of monocytic cells. Iron stain may reveal abnormal iron metabolism in erythroblasts with the presence of increased iron stores and ringed sideroblasts. Abnormal carbohydrate metabolism is indicated by the presence of blocks of PAS-positive material in erythrocyte precursors. Abnormal small megakaryocytes are identified by immunochemistry with antibodies against platelet-specific glycoproteins IIb/IIIa (CD41), GPIIIa (CD61), or by antibody against factor VIII in histologic sections. Diaminobenzidine can be utilized to identify platelet peroxidase in electron micrographs.[15,17] Erythroid abnormalities can be determined by the pattern of expression of H-Ferritin, CD71 and CD105 in glycophorin A (GPA) positive nucleated cells. Increased expression of markers found on immature myeloid cells such as CD13, CD33, CD34, and HLA-DL and decreased expression of NAT-9 (found on mature myeloid cells) may be associated with a worse prognosis and with progression to AML.[15]

Cytogenetics

Cytogenetic and molecular studies have a major role in the evaluation of patients with MDS in regard to prognosis, determination of clonality, and the recognition of cytogenetic, morphologic, and clinical correlates. Clonal cytogenetic abnormalities are observed in around 50% of MDS cases. The recurring chromosomal abnormalities and their frequency in MDS at diagnosis is illustrated in Table 2. The types of cytogenetic abnormalities seen in MDS are usually unbalanced in contrast to inversions or translocations seen in AML. The more frequent cytogenetic abnormalities involve structural or numeric abnormalities of chromosome 5 and 7 and trisomy 8.[15] New techniques such as fluorescence in situ hybridization (FISH) have improved the identification of chromosome abnormalities using specific DNA probes. Three major risk categories of cytogenetic findings have been defined by the International Myelodysplastic Syndrome Working Group.[4] These include: i) good risk – normal karyotype, isolated del (5q), isolated del (20q) and – Y; ii) poor risk – complex abnormalities, ie, ≥3 abnormalities, or abnormalities of chromosome 7; and iii) intermediate risk – all other abnormalities.

Prognosis and predictive factors

A scoring system for predicting survival and evolution to AML based on percent of BM blasts, type of cytogenetic abnormalities, and degree and number of cytopenias has been proposed by International Prognostic Scoring System (IPSS) for MDS (Table 3).[4,5] Four risk groups are recognized based on this scoring system: low, 0; INT (intermediate) –1, 0.5–1.0; INT –2, 1.5–2.0; and high, ≥2.5. The median survival for the low risk group is 5.7 years, for intermediate –1 is 3.5 years, for intermediate –2 is 1.2 years and for the high risk group is 0.4 years.[15] In general, the higher risk groups are related to higher BM blast percentage, more unfavorable cytogenetic findings and more severe degree of cytopenia. Patients younger than 60 years of age have improved survival in the individual risk categories compared with patients older than 60 years. The cytogenetic subgrouping of the IPSS system also has independent value in predicting the outcome of allogeneic stem cell transplantation in patients with MDS.[20]

Treatment

The therapy of MDS has been unsatisfactory. Only stem cell transplantation offers cure: survival rates of 50% at 3 years have been reported, but older patients are particularly prone to develop treatment-related mortality and morbidity. Results of transplant using matched unrelated donors are comparable, although most series contain younger and more highly selected cases.[30]

MDS has been regarded as particularly refractory to cytotoxic chemotherapy regimens but is probably no more resistant to effective treatment than acute myeloid leukemia in the elderly, in whom drug toxicity is often fatal and remissions, if achieved, are brief.

Low doses of cytotoxic drugs have been administered for their "differentiating" potential, and from this experience has emerged drug therapies based on pyrimidine analogs.

Table 3 International prognostic scoring system (IPSS) for MDS[4,5]

Score	0	0.5	1	1.5	2
Prognostic variables					
% bone marrow blasts	<5%	5%–10%		11%–19%	20%–30%*
Karyotype**	Good	Intermediate	Poor		
Cytopenias***	0–1	2–3			

Notes: *This group is recognized as AML in the WHO classification; **Karyotype: Good = normal, –Y, del (5q), del (20q); Poor = complex (≥3 abnormalities) or chromosome 7 anomalies; Intermediate = other abnormalities; ***Cytopenias: Hgb <10 g/dL; Neutrophils $<1.8 \times 10^9$/L; Platelets $<100 \times 10^9$/L.

Abbreviations: MDS, myelodysplastic syndrome; AML, acute myeloid leukemia; WHO, world health organization.

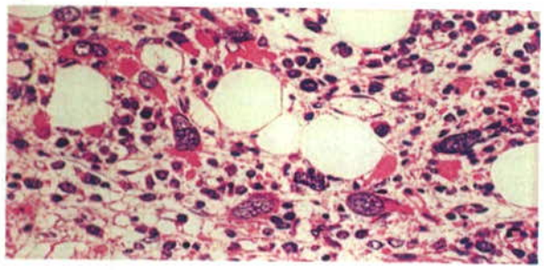


Figure 7 Childhood myelodysplastic syndrome. Bone marrow biopsy (H and E – 100X). Dysplastic megakaryocytes.

Azacitidine is directly cytotoxic but also inhibits DNA methylation, thereby altering gene expression. Azacitidine improves blood counts and modestly improves survival in about 16% of MDS patients, compared to best supportive care.[30] Decitabine is closely related to azacitidine and more potent. The major toxicity of both azacitidine and decitabine is myelosuppression, leading to worsened blood counts. Other symptoms associated with cancer chemotherapy frequently occur.

Thalidomide, a drug with many activities including anti-angiogenesis and immunomodulation, has modest biologic activity in MDS. Lenalidomide, a thalidomide derivative with a more favorable toxicity profile, is particularly effective in reversing anemia in MDS patients with 5q-syndrome; not only do a high proportion of these patients become transfusion-independent with normal or near-normal hemoglobin levels, but their cytogenetics also become normal.[29] Toxicities include myelosuppression (worsening thrombocytopenia and neutropenia, necessitating blood count monitoring) and an increased risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism.

Other treatments for MDS include amifostine, an organic thiophosphonate that blocks apoptosis; it can improve blood counts but has significant toxicities. Antithymocyte globulin and cyclosporine, also may produce sustained independence from transfusion, especially in younger MDS patients with more favorable International Prognostic Scoring System (IPSS) scores.[30]

Hematopoietic growth factors can improve blood counts but, as in most other marrow failure states, have been most beneficial to patients with the least severe pancytopenia. Erythropoietin alone or in combination with G-CSF can improve hemoglobin levels, but mainly in those with low serum erythropoietin levels who have no or only a modest need for transfusions. RBC transfusion support should be accompanied by iron chelation in order to prevent secondary hemochromatosis.[30]

Conclusion

In 1982, the French–American–British (FAB) cooperative group proposed a classification of myelodysplastic syndromes (MDS) based on morphological features in blood and bone marrow, namely on medullary and peripheral blast count, Auer rods, ring sideroblasts and the number of monocytes in the peripheral blood. This classification has been used for numerous studies regarding morphology, prognosis and treatment of MDS. Some details of this morphological classification remained unclear, and some patients were unclassifiable. Myelodysplastic syndromes (MDS) are spectrum of bone marrow failure disorders that share a common pathologic feature: cytologic dysplasia. The classification of MDS reflects the understanding of the disease. The WHO 2008 Classification for MDS has been summarized in Table 1. It is hoped that in the future classification and risk stratification will be based on underlying pathobiology of different disease subsets and molecular signatures where the pathologic classification represents their phenotype. This article reviews MDS classification and risk stratification highlighting differences between the various systems.

Disclosure

This manuscript has been read and approved by all authors. This paper is unique and not under consideration by any other publication and has not been published elsewhere. The authors report no conflicts of interest in this work.

References

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982; 51:189–199.
2. Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes-coping with ineffective hematopoiesis. *N Eng J Med*. 2005;352:536–538.
3. Vardiman JW. The new World Health Organization classification of myeloid neoplasms: Q&A with James W. Vardiman MD. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2003;1:18, 21.
4. Greenberg P, Cox C, Lebeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997; 89:2079–2088.
5. Greenberg P, Cox C, Lebeau MM, et al. *Erratum Blood*. 1998;91: 1100.
6. Verburgh E, Achten R, Louw VJ, et al. A new disease categorization of low-grade myelodysplastic syndromes based on the expression of cytopenia and dysplasia in one versus more than one lineage improves on the WHO classification. *Leukemia*. 2007;21:668–677.
7. Germing U, Strupp C, Knendgen A, et al. Refractory anemia with excess blasts (RAEB): analysis of reclassification according to the WHO proposals. *Br J Haematol*. 2006;132:162–167.
8. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol*. 2005; 23:7594–7603.

9. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1992;82:358–367.
10. Germing U, Strupp C, Knendgen A, et al. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Hematological*. 2004;89: 905–910.
11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC: Lyon 2008.
12. Strom SS, Gu Y, Gruschkus SK, Pierce SA, Estey EH. Risk factors of myelodysplastic syndromes: a case-control study. *Leukemia*. 2005; 19:1912–1918.
13. Wimazal F, Fonatsch C, Thalhammer R, Schwarzinger I, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low risk MDS: The diagnostic interface. *Leuk Res*. 2007;31:1461–1468.
14. Rosati S, Mick R, Xu F, Stonys E. Refractory cytopenia with multilineage dysplasia: further characterization of an 'unclassifiable' myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 1996;10:20–26.
15. Lawrence LW, McKenzie SB, Williams JL. Clinical Laboratory Hematology. Myelodysplastic Syndromes. 2nd edition. *Prentice Hall*. 2004.
16. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2003;120:187–200.
17. Lambertenghi-Detiliers G, Orazi A, Luksch R, Annaloro C, et al. Myelodysplastic syndrome with increased marrow fibrosis: a distinct clinic-pathological entity. *Br J Haematol*. 1991;78:163–166.
18. Germing U, Strupp C, Knendgen A, et al. Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Hematologica*. 2006;91:1596–1604.
19. Sashida G, Takaku TI, Shoji N, et al. Clinic-hematologic features of myelodysplastic syndrome presenting as isolated thrombocytopenia: an entity with relatively favorable prognosis. *Leuk Lymphoma*. 2003; 44: 653–658.
20. Kushner JP, Lee GR, Wintrobe MM, Cartwight GE. Idiopathic refractory sideroblastic anemia: clinical and laboratory investigation of 17 patients and review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 1971;50:139–159.
21. Breccia M, Carmosino I, Biondo F, et al. Usefulness and prognostic impact on survival of WHO reclassification in FAB low risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2006;30:178–182.
22. Matsuda A, Germing U, Jinnai I, et al. Improvement of criteria for refractory cytopenia with multilineage dysplasia according to the WHO classification based on prognostic significance of morphological features in patients with refractory anemia according to the FAB classification. *Leukemia*. 2007;21:678–686.
23. Steensma DP, Hanson CA, Letendre L, Tefferi A. Myelodysplasia with fibrosis: a distinct entity? *Leuk Res*. 2001;25:829–838.
24. Ebert BL, Pretz J, Bosco J, Chang CY, Tamayo P, Galili N, et al. Identification of *RPS 14* as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. *Nature*. 2008;451:335–339.
25. Giagounidis AA, Germing U, Haase S, et al. Clinical, morphologic, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del (5q) including band q31. *Leukemia*. 2004;18: 113–119.
26. Knipp S, Strupp C, Gattermann N, Hilderbrandt B, et al. Presence of peripheral blasts in refractory anemia and refractory cytopenia with multilineage dysplasia predicts an unfavorable outcome. *Leuk Res*. 2008;32:33–37.
27. Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia*. 2003;17:277–282.
28. Kardos G, Baumann I, Passmore SJ, et al. Refractory anemia in childhood: a retrospective analysis of 67 patients with particular reference to monosomy 7. *Blood*. 2003;102:1997–2003.
29. De Witte T, Oosterveld M, Muus P. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome. *Blood Rev*. 2007;21:49–59.
30. Fauci, Braunwald, Kasper, et al. Harrison's-Principles of Internal Medicine. Aplastic anemia, Myelodysplasia, and related bone marrow failure syndromes. 17th edition. *McGraw-Hill's*. 2008.

Journal of Blood Medicine Dovepress

Publish your work in this journal

The Journal of Blood Medicine is an international, peer-reviewed, open access, online journal publishing laboratory, experimental and clinical aspects of all topics pertaining to blood based medicine including but not limited to: Transfusion Medicine; Blood collection, Donor issues, Transmittable diseases, and Blood banking logistics; Immunohematology; Artificial and alternative blood based therapeutics; Hematology; Biotechnology/nanotechnology of blood related medicine; Legal aspects of blood medicine; Historical perspectives. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system. Visit http://www.dovepress.com/testimonials.php to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: http://www.dovepress.com/journal-of-blood-medicine-journal

Síndromes mielodisplásticos / neo plasmas: sistema de clasificación reciente basado en la Clasificación de Tumores de la Organización Mundial de la Salud – Agencia Internacional para Estudios en Cáncer para Tejidos Linfoides y Hematopoieticos

Este artículo fue publicado en la siguiente revista Dove Press:

Revista de Medicina Sanguínea

Agosto 24 2010

Cantidad de veces que este artículo ha sido visitado

Geetanjali Gupta

Reecha Singh

Dhananjay S Kotasthane

Vaishali D Kotasthane

Departamento de Patología, Mahatma Gandhi Medical College y el Instituto de Investigación, Pondicherry-607402, India

Resumen: los síndromes mielodisplásticos (MDS) son un grupo de enfermedades de células madres clónicas hematopoieticas caracterizadas por displasia en una o más líneas de células principales mieloides, hematopoyesis no efectiva, y riesgo incrementado de desarrollo de leucemia mieloide aguda. La clasificación y el criterio de diagnostico han sido redefinidos por la Clasificación de Tumores de la Organización Mundial de la Salud – Agencia Internacional para Estudios en Cáncer para Tejidos Linfoides y Hematopoieticos, los síndromes mielodisplásticos ahora están clasificados en las siguientes categorías – citopenia refractaria con displasia de un solo linaje, anemia refractaria con exceso de blastocitos, síndromes mielodisplásticos asociados con el aislamiento del del (5q), síndromes mielodisplásticos – no clasificados, y síndromes mielodisplásticos en la niñez. Los rasgos, morfología, diagnostico diferencial, inmune –genómica, citogenética, prognosis y factores predictivos están presentes en la presente Clasificación de

Tumores de la Organización Mundial de la Salud – Agencia Internacional para Estudios en Cáncer para Tejidos Linfoides y Hematopoieticos

Palabras claves: síndromes mielodisplásticos, leucemia.

Introducción

Los síndromes mielodisplásticos (MDS) son un grupo de enfermedades de células madres caracterizadas por citopenia, displasia en una o más de las líneas celulares mieloides, hematopoiesis no efectiva, y riesgo incrementado de desarrollo de leucemia mieloide aguda (AML)[1-3] los límites para la citopenia como se recomienda por el Sistema de Calificación de Pronósticos Internacional, (IPSS) para la estratificación de riesgos en MDS son hemoglobina < 10 g/dl, conteo absoluto neutrófilo (ANC) < 1.8 $X10^9$ /L y plaquetas < 100 X 10^9 /L [4.5] . Valores mayores a estos límites no son exclusivos para el diagnóstico de MDS si los resultados morfológicos o citogenéticos están presentes.[6] Mielo blastocitos en la médula ósea y sangre periféricos es < 20%. Un grupo de trabajo de la Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés) recientemente propuso una nueva clasificación de MDS (Cuadro 1), basado en las modificaciones significativas de las propuestas originales de FAB. El sistema de clasificación propuesto por FAB incluye los siguientes sub-tipos – Anemia Refractaria (RA), anemia refractaria con anillo de sideroblastos (RARAS), anemia refractaria con exceso de blastocitos (RAEBT), y leucemia mielomonocitica crónica (CMML).

Cuadro 1 Clasificación reciente de síndromes mielodisplásticos de WHO 2008

Enfermedad	Hallazgos en la Sangre	Hallazgos de Médula Ósea
Citopenia refractiva con displasia de un solo linaje	Uni Citopenia o Bi-Citopenia $	Displasia uni-linaje ≥10% de células en un

(RCUD)	No hay o pocos blastocitos (<1%)#	linaje mieloide
Anemia Refractario (RA)		<5% blastocitos
Neutropenia Refractario (RN)		<15% eri thiroide
Trombo citopenia refractario (RT)		Los precursores son los sideroblastos del anillados
Anemia refractario con sideroblastos anillados (RARS)	Anemia No blastocitos	>15% precursores eri tiroides son sideroblastos anillados Eri tiroides solo muestra < 5% blastocitos
Citopenia refractario con displasia multi linaje (RCMD)	No o pocos blastocitos (<1%)# No hay barras de Auer <1 x 10^9/L monocitos	Displasia en >10% de células in ≥dos linajes de mieloide <5% blastocitos en la médula no hay barras de Auer ±15% sideroblastos anillados
Anemia refractario con exceso de blastocitos 1 (RAEB-1)	Citopenia <5% blastocitos# No hay barras de Auer <1X 10^9 /L Monocitos	Displasia uni- o multi linaje 5-9% blastocitos # No hay barras de Auer
Anemia Refractario con exceso de blastocitos -2	Citopenia 5-19 blastocitos	Displasia uni- o multi-linaje

(RAEB-2)	Barras de Auer ± <1X 10^9 /L Monocitos	10-19% blastocitos Barras de Auer ±
Síndromes Mielodisplásticos – no clasificado (MDS-U)	Citopenia < 1% blastocitos #	Displacia inequivocada en menos de 10% de células en uno o mas líneas de células mieloides cuando está acompañado por anormalidad citogénetica considerado como evidencia presunta para el diagnostico de MDS < 5% Blastocitos
MDS asociada a del aislado (5q)	Anemia Usualmente conteo de plaquetas normal o incrementado Ningún signo de rareza de blastocitos (< 1%)	Megacariocitos con núcleos hipo lobato <5% blastocitos aislados del (5q) anormalidad citogenética No hay barras de Auer

Nota: $ biocitopenia puede ocasionalmente ser observada. Casos con pancitopenia deben ser clasificados como MDS-U.

* Si la el porcentaje de mieloblastos de la médula es <5% pero hay 2-4 % de mieloblastos en la sangre, el diagnostico deberá ser clasificado como RAEB-1. Casos de RCUD y RCMD con 1% de mieloblastos en la sangre deben ser clasificados como MDS, U.

En la clasificación reciente de WHO, CMML y RAEB-T fueron removidas de la clasificación MDS y RAEB fue dividida en dos grupos con conteos de blastocitos de la médula bajo y sobre el 10%. También un grupo de pacientes con menos de 5% de blastocitos de la médula pero demuestran displasia multi-linaje fue definido. MDS pacientes con 5q – como la única anomalía de cromosomas fueron considerados también en un grupo distinto. Hay diferencias significativas en el pronóstico entre RAEB 1 y RAEB II, como también diferencias entre anemia refractaria y displasia multi-linaje. Inclusive, pacientes con anomalía 5q tuvieron un mejor pronóstico que los otros subtipos WHO, pero esto solo fue verdadero para pacientes con el conteo de blastocitos de la médula por debajo el 5%. Resumiendo, la clasificación WHO parece definir sub-grupos morfológicos que son más homogéneos con respecto a los pronósticos que los subtipos FAB.

Aunque el cambio desde AML es el curso natural en muchos casos de MDS, el porcentaje de pacientes cuyo progreso varía substancialmente con mieloblastos incrementados se transforma en AML[7,8] Las anomalías recurrentes de cromosomas y sus frecuencias en MDS en el diagnóstico es ilustrado en el cuadro 2A con el sistema de calificación para predecir la sobrevivencia y evolución de AML con base en el porcentaje de blastocitos de BM, tipo de anomalía citogenética, y grado y cantidad de citopenia que han sido propuestas por el Sistema Internacional de calificación de Pronóstico (IPSS) de MDS 4,5 (Cuadro 3). El tratamiento se basa en varios factores incluyendo edad, historial anterior de síndromes mielodisplásticos, evaluación general clínica y ritmo del proceso.

La incidencia anual de síndromes mielodisplásticos es 3-5 /100000 personas pero creciendo a > 20/100000 entre aquellos sobre la edad de 70 años. 9,10 MDS principalmente ocurre en adultos mayores con un promedio de edad de 70 años. Hay predominancia en hombres.

Características Clínicas

La mayoría de pacientes están presentes con síntomas relacionados con la citopenia – hemorragia, infección recurrente, fatiga, disnea, sangrado de las encías y hematomas. La mayoría de los pacientes son anémicos y dependientes de transfusiones.[11] No tan frecuentemente tienen neutropenia o trombocitopenia. Organomegalia es poco frecuente . aproximadamente 10% - 40%- de pacientes progresan a AML y 20%-40% de los pacientes mueren de la infección o sangrado, o ambos.

Cuadro 2 Anomalías de cromosomas recurrentes y sus frecuencias en el diagnostico de síndromes mielodisplásticos 11.

Anomalía	MDS	t-MDS
No balanceado		
+ 8	10%	
-7 o del (7q)	10%	50%
-5 o del (5q)	10%	40%
Del (20q)	5%-8%	
-Y	5%	
i (17q) or t (17 p)	3%- 5%	
-13 o del (13q)	3%	
Del (11q)	3%	
Del (12p) o t(12p)q	3%	
Del (9q)	1%-2%	
Idic (X) (q 13)	1%-2%	
Balanceados		
t(11;16)(q23;p13.3)		3%
t(3;21)(q26.2;q22.1)		2%
t(1;3)(p36.3;q21.2)	1%	

t(2;11)(p21;q23)	1%	
inv(3)(q21q26.2)	1%	
t(6;9)(p23;q34)|	1%	

Abreviaturas: MDS, síndromes mielodisplásticos.

ETIOLOGÍA

MDS Primario ocurre sin un historial conocido de quimioterapia o exposición a radiación. Las posibles etiologías para MDS primaria incluyen la exposición a benceno, exposición a niveles sobre el mínimo permitida por la mayoría de agencias gubernamentales, fumar cigarrillo, exposición a químicos o solventes agrícolas e historial de neoplasmas hematopoyéticos en la familia.[12] MDS Secundario es usualmente encontrado bajo los 50 años de edad y es causado por quimioterapia, radiación o mutágenos ambientales.

Morfología

La clasificación morfológica de MDS está principalmente basada en el porcentaje de blastocitos en la Medula Ósea (BM) y sangre periférica (PB), el tipo y grado de displasia y la presencia de sideroblastos anillados.[1] Para determinar el porcentaje de blastocitos en la BM, un diferencial de 500 células de células nucleadas en un frotis de incisión se recomienda y el PB, un diferencial de 200 leucocitos. En varios pacientes de citopenia, incisiones de capa leucocitaria de PB pueden facilitar la ejecución del diferencial. Las características de la displasia son reveladas cuando se distinguen entre varios tipos de MDS y pueden ser importantes al predecir su biología. Citopenia persistente sin displasia y con una de las anomalías citogenéticas especificas se considera evidencia presuntiva de MDS deberá ser vista como se describió anteriormente ¨citopenia idiopática de significancia indeterminada ¨ (ICUS) . 13 el requisito recomendado de porcentaje de células que manifiesten displasia para calificarse como significante es de ≥10% en los precursores elitroides y granulocitos. 14 displasia megacariocitos significantes es definido como ≥10% de megacariocitos displásticos basados en la evaluación de

por lo menos 30 megacariocitos en incisiones o secciones. La diseritropoyesis se manifiesta principalmente por alteraciones en los núcleos incluyendo colaboraciones, uniones inter nucleares, cariorrexis, multi-nuclearidad (figura 2ª, 2B y 2 C) y cambios de megaloblastoides (figura 2ª y 2B); rasgos de citoplasma incluyen los sideroblastos anillados, vacuolizacion y positividad periódica de ácido – schiff, ya sea difusa o granular. La disgranulopoyesis se caracteriza primariamente por hipo-bolizacion nuclear (pseudo Pelger-Huet) y hiper segmentación, hipo granularidad del citoplasma, pseudo Chediak-Higashi gránulos y pequeño tamaño. La displasia megacariocita se caracteriza por micro megacariocitos con núcleos con *Hipolobación, núcleos* sin lobación en los megacariocitos de todo tamaño y núcleos múltiples altamente separados. Las características de la displasia pueden ser relevantes al predecir la biología de trastornos mielodisplásticos y la relación a anomalías citogenéticas especificas, ej, 5q- síndrome. 6 La significancia de la barra Aure en los trastornos mieloides es desconocida. En una clasificación FAB revisada del 1982 se considero evidencia de algo grado de MDS, anemia refractario con exceso de blastocitos en transformación (RAEBT), sin importancia del porcentaje de blastocitos en el PB o BM. 1 en la clasificación anterior de WHO de MDS se consideró como evidencia de RAEB-2 o CMML-2 en el contexto de MDA/MPN sin importancia del porcentaje de blastocitos. Este concepto se mantiene en la presente clasificación. El BM en MDS es usualmente hiper celurlar o normo celular; la citopenia resulta de la hematopoyesis inefectiva. Históricamente, el MDS agresivo puede ser caracterizado por la presencia de agregados (3-5 células) o grupos (>5 células) de blastocitos en biopsias BM usualmente localizadas en la porción central del BM fuera de las estructuras vasculares y superficies endostiales del trabeculado óseo. Estos son frecuentemente presentes en RAEB.

Otras investigaciones revelan niveles de hiero y ácido fólico normales-a-altos. La capacidad de vinculación total del hierro (TIBC) puede ser normal-a-reducida. Hay

una reducción en el número de T-linfocitos (CD4 y CD8) mientras que los B-linfocitos están cuantitativamente normales las imuno globulinas son incrementadas y los complejos inmunes circulantes están presentes frecuentemente. 15

Diagnostico Diferencial

Varios factores tóxicos, nutricionales y demás incluyendo elementos esenciales deficiencias y exposiciones a metales pesados,

Figura 1 citopenia refractario con displasia uni linaje (RCUD). Aspirados de médula ósea (Wright-Giemsa – 100x). A) Anemia Refractario – demostrando diseritropoyesis con vacuolación de citoplasma B) trombocitopenia refractario – demostrando dismegacariopoyiesis con multi núcleo.

Particularmente arsénico y varias drogas comúnmente usadas y agentes biológicas pueden causar cambios midisplasticos. 16 otras causas para la diseritropoyesis incluyen trastornos hematológicos congénitos, infecciones parvo virales B19 agentes inmune supresores micofenolato mofetilo. Agentes quimioterapéuticos pueden resultar en displasia marcada de todos los linajes celulares.

VARIANTEAS

Hipoplásticos MDS

En aproximadamente 10% de los casos el BM es hipocelular. Estos casos han sido referidos como MDS Hipoplásticos. La celularidad BM es <30% o <20% en pacientes sobre 60 años de edad. Este grupo no tiene significancia individual de prognosis. El diagnostico diferencial para este grupo incluye anemia aplásica, mielopatía tóxica y trastornos auto inmunes. La globulina antithimocita y otras terapias usadas para la anemia aplásica son usados como opciones de tratamiento en este sub-grupo. 16

MDS con Mielofibrosis

Un alto grado de Mielofibrosis se observa en aproximadamente 10 % de los casos de MDS. Estos casos han sido referidos como MDS con fibrosis. 17 la mayoría de estos casos tienen un exceso de blastocitos y un curso clínico agresivo. Las investigaciones de laboratorio revelan pancitopenia, médula ósea hipo celular con fibrosis, displasia con linaje triple, pequeños megacariocitos con núcleos hipolobados y falta de hepatomegalia con esplenomegalia prominente. Incremento en fibrosis es por la liberación de citoquines como TGF-β y PDGF de megacariocitos displásticos. 15 el diagnostico diferencial incluye Mielofibrosis con metaplasma mieloide, leucemia mielocitica crónica y leucemia megacariocitica aguda.

Clasificación

Citopenia refractario

Con displasia uni-linaje

La anemia refractario con displasia unilinaje (RCUD) está comprendida a cubrir aquellos síndromes mielodisplásticos que presentan con una citopenia refractario con displasia de un linaje e incluyen anemia refractario (RA), neutropenia refractario (RN) y trombocitopenia refractario (RT). La bi citopenia refractario puede ser incluidad en la categoría RCUD si es acompañada por displasia de un linaje. La pancitopenia refractario es puesta en una categoría de síndrome mielodisplásticos, no clasificable (MDS-U). el nivel recomendado de disopasia es ≥10% del linaje afectado de la célula. Los niveles recomendados para definir las citopenias es de hemoglobina < 10 g/dL, conteo neutrófilo absoluto (ASNC) <1.8 x $10^{9}/_{L}$.[4.5] la presencia de blastocitos sanguíneos periféricos esencialmente excluye el diagnostico de RCUD aunque en casos ocasionales un blastocito raro puede ser identificado.

La citopenia refractario con displasia uni-linaje comprende 10%-20% de los casos de MDS. 18 la edad promedio de presentación es aproximadamente 65-70 años. No hay predilección significante de sexo. La mayoría de casos de RCUD son RA.

Neutropenia refractoria y trombocitopenia refractario es rara. Los síntomas presentes son relacionados al tipo de citopenia.

La anemia refractario

La imagen de sangre periférica en la anemia refractario demuestra células rojas normocitica o macrociticas normocromica. Hay anisopoicilocitosis variable. Los blastocitos son raramente vistos y si están presentes, contienen <1% de las células blancas sanguíneas. Los neutrófilos y plaquetas son usualmente normales en cuanto a su cantidad y morfología. La médula ósea es usualmente hipercelular con hiperlasia eritroide. La diseritropoyesis varía de poca a moderada con evidencia de displasia en 10% o más de los precursores eritroides (Figura 1ª, 2ª, 2b, 2C). los sideroblastos anillados pueden estar presentes pero son <15% de precursores eritroides. Mieloblastos son < 5% de las células BM nucleadas. Los neutrófilos y megacariocitos son normales o pueden demostrar displasia mínima, pero siempre <10% en cualquier línea celular.

Anomalías citogenéticas asociadas a RA incluyen del (20q) , +8 y anomalías de cromosoma 5 y/o cromosoma 7. Aproximadamente 90% - 95% de los pacientes con anemia refractario tienen bajo o intermedios puntajes en el sistema de puntaje de prognosis Internacional (IPSS). 4.5

Neutropenia refractario

La neutropenia refractario está caracterizada por ≥ 10% de neutrófilos displásticos en la sangre o médula ósea periférica. La displasia principalmente se manifiesta como hipolobación nuclear e hipo granualación. Las otras líneas celulares mieloides no demuestran displacia significativa (<10%).

Trombocitopenia refractario

La Trombocitopenia refractario se caracteriza por ≥10% de megacariocitos displásticos de por lo menos 30 megacariocitos evaluados. La displasia principalmente se manifiesta como megacariocitos hiper- lobatos , megacariocitos bi y multi nucleídos (Figura 1B). las otras líneas celulares mieloides no demuestran

displasia significativa (<10%). La mayoría de pacientes con trombocitopenia refractario tienen puntajes de IPSS bajos y el 90% de los mismos viven más de dos años. 19

Anemia refractario con sideroblastos anillados

La anemia refractario con sideroblastos anillados (RARS) son síndromes mielodisplásticos (MDS) caracterizados por anemia, displasia morfológica en el linaje eritroide y sideroblastos anillados que comprenden ≥15% de la médula ósea de precursores eritroides. No hay displasia significativa en los linajes no-eritroides. Los mieloblastos conprenden < 5% de las células nucleadas BM y no están presentes en la sangre periférica.

RARS comprende 3% - 11% de los casos de MDS. La edad promedio de presentación es 60- 73 años sin predilección por genero. Defectos primarios de síntesis del heme pueden ser ampliamente excluidos por la protoporfirin IX, el producto final de la síntesis porfirin, no hay reducción en RARS. 20 Mutación adquirida en los genes de la trayectoria sintética heme no ha sido demostrada en RARS. Aunque sea un defecto primario del metabolismo del hierro mitocondrial se sospecha. RARS representa un defecto de células madres clones que se manifiesta como un metabolismo anormal de hierro en el linaje eritroide y resulta en eritropoyesis inefectiva. El PB y BM son los sitios principales de su participación. El hígado y el bazo también pueden demostrar indicios de sobrecarga de hierro. Los pacientes presentan con síntomas relacionados a la anemia y sobrecarga progresiva de hierro.

La imagen de3 sangre periférica demuestra anemia normovcrómica, macrocitica o normocrómica normocitica. Los Blastocitos no están presentes en el PB (Figura 3ª). La incisión aspirada BM demuestra un incremento en el número de precursores eritroides con displasia de linaje eritroide (Figura 3B). los granulocito y megacariocitos no muestran displasia significativa (Figura 3B). los granulocito y megacariocitos no demuestran displasia significativa (<10% formas displásticas).

La carga de macrofages hemosiderina usualmente son abundantes. En una incisión aspírate manchada de hierro, 15% o más de precursores de células rojas son anilladas en sideroblastos (Figura 3C). la biopsia BM es normo celular a híper celular marcada, usualmente con eritroide de proliferación. Megacariocitos son normales en cuanto a cantidad y morfología.

Anomalías de cromosomas clonadas se notan en 5% - 20% de los casos de RARS y cuando están presentes, típicamente comprenden un solo cromosoma. 21 Aproximadamente 1%-2% de los casos de RARS evolucionan a leucemia mieloide aguda. El promedio general de supervivencia es de 69-108 meses.

Citopenia refractario

Con displasia multi-linaje

La citopenia refractoria con displasia de linaje múltiple (RCMD) es un tipo de síndrome mielodisplástico con una o más citopenias y cambios displásticos en dos o más de los linajes mieloides: eritroides, granujlociticos, megacariociticos. 14 Hay < 1% blastocitos en la sangre periférica y <5% en la médula ósea. Barras de Auer no están presentes y os monocitos en la sangre periférica son menos de 1X $10^{9}/_{L}$. los niveles recomendados para definir citopenia son hemoglobinas < 10 g/dL, conteo absoluto neutrófilo < 1.8 X $10^{9}/$ y conteo de plaqueta <100 x 10^{9} / L. 4,5 los limites para la displasia son ≥10% en cada línea celular afectada. Por lo menos 30 megacariocitos deberán ser evaluados por displasia en las secciones o incisiones BM.

RCMD comprende 30% de los casos de MDS. La edad promedio es aproximadamente de 70 años. Hay una leve predominación por hombres. La incidencia tope es de hombres entre 70-74 años, para mujeres 75-79 años. 18 la médula ósea y sanguínea son los sitios principalmente involucrados. La mayoría de los pacientes presentes con evidencia de falla BM con citopenia de dos o más líneas de células mieloides.

El BM es usualmente híper celular. Los mieloblastos cubren < 5% de las células BM. La displasia de neutrófilo se caracteriza por hipo granulación e hipo-segmentación nuclear y hipo granulación con agrupamientos marcados de cromatina nuclear (pseudo Pelger- Huet núcleos) precursores eritroide pueden mostrar vacuolas en el citoplasma e irregularidad marcada nuclear. Las vacuolas pueden ser ácido-Schiff periódicamente (PAS) positivo. También pueden ser de citoplasma difuso PAS positivamente. Las anomalías de megacariocitos incluyen núcleos no lobatos, hipo lobatos, bi-nucleados, o megacariocitos y micro megacariocitos bi o multi nucleados. Micro-megacariocitos son las características displásticas más confiables y reproducibles en las series de megacariocitos. 22 Las anomalías clónicas citogenéticas incluyen trisomnia 8, monosomía 7, del (7q), monosomía 5, del (5q), y del (20q) como también cariotipos complejos, pueden encontrarse hasta el 50% de los pacientes con RCMD. 18.4

Figura 3 Anemia Refractoria con sideroblastos anillados (RARS) . A) incisión de sangre periférica (Wright-Giemsa – 100x). macro ovalocitos ocasionalmente vistos. B) muestra de biopsia de médula ósea (H&E mancha – 100x). hiperplasia eritroide con células eritroides inmaduras. C) Mancha de hierro – 100X. con sideroblastos anillados.

Anemia Refractoria con Exceso de Blastocitos

La Anemia Refractoria con Exceso de Blastocitos (RAEB) es un síndrome mielodisplásticos con 5% -19% blastocitos en la sangre periférica. Por diferencias en supervivencia e incidencia de evolución por leucemia aguda mieloide (AML) se reconocen dos tipos RAEB: RAEB-1, definida por 5% - 9% de blastocitos en el BM (Figura 5ª, 5B) o 2%-4% blastocitos en PM, y RAEB-2, definido por 10% - 19% blastocitos en BM o 5%-19% Blastocitos en PB. 4 La presencia de Barras Auer en los blastocitos califica un caso como RAEB-2 (Figura 5C) sin importancia del porcentaje de blastocitos. 7 RAEB compone aproximadamente 40% de todos los pacientes con MDS. Afecta individuos sobre los 50 años de edad. Factores de

riesgo incluyen exposición a toxinas ambientales; como pesticidas, derivados del petróleo, algunos metales pesados y cigarrillo. El RAEB principalmente comprende la sangre y la médula ósea. Pacientes presentados con síntomas relacionados a falla de BM, incluyendo anemia trombocitopenia y neutropenia.

La incisión de sangre periférica frecuentemente demuestra anomalías en todas las líneas de células mieloides, incluyendo anisopoiquilocitosis; plaquetas grandes, gigantes o hipo granulares y anomalías de granularidad del citoplasma y segmentación nuclear de los neutrófilos. Los blastocitos se representan comúnmente en PB. La médula ósea usualmente es hipar celular con grados variantes de displasia. Eritropoyesis puede incrementarse con cambios macroticos o megalo-blasticos. La granulopoyesis y megacaripoyesis son incrementadas frecuentemente con grados cambiantes de displasia. Los megacariocitos a menudo muestran tendencias a agruparse. En la biopsia de MB, ambos la eritropoyesis y megacariopoyesis aparecen desplazadas hacia las áreas paratrabeculares que normalmente predominantemente están ocupadas por células granulopoyeticas. Los Blastocitos en RAEB a menudo suelen formar grupos de células o agregados que usualmente se localizan lejos de todo trabeculado ósea y estructuras vasculares, un hallazgo histológico comúnmente referido como localización anormal de precursores inmaduros (ALIP) (Figura 5D). estos pueden ser identificados con mancha inmune- histoquímica para CD34.

La citometría de flujo demuestra número incrementado de células positivas para CD34 y CD117. Estas células son usualmente positivas por CD38, HLA-DR y antígenos asociados CD13 y CD33. La expresión asíncrona de la maduración granulocitica de antígenos CED15, CD11b y CD65 puede ser vista en la población de blastocitos. Los antibióticos como CD61 o CD42b pueden ayudar en la identificación de micro megacariocitos y otros objetos pequeños displásticos, los cuales son particularmente numerosos en casos de RAEB-F. 17

Las anomalías citogenéticas clónicas están presentes en 30%-50% de casos de RAEB. Estos incluyen +8, -5, del (5q), -7, del (7q) y del (20q). aproximadamente 25% de los casos de RAEB-1 33% de los pacientes de RAEB-2 progresan a AML, los restantes sucumben a las secuelas de falla BM. La médiana de supervivencia es de aproximadamente 16 meses para RAEB-1 y 9 meses para FAEB-2.

RAEB con fibrosis (RAEB-F)

La definición reciente activa de MDS con Fibrosis (MDS-F)= requiere difusión fibrosis reticulita áspera. Con o sin colagenización concomitante, asociada con displasia en por lo menos dos linajes de células. 23 La mayoría de los casos definidos como MDS-F pertenecen a la categoría RAEB. La presencia de exceso de blastocitos puede demostrarse usando inmune-histoquímica para CD34, Un hallazgo característico en RAEB-F es un grado incrementado de displasia. 17 el diagnostico diferencial incluye MDS relacionado a terapia, mielo proliferantes de neoplasmas, panmielosis aguda con Mielofibrosis (APMF) y rara vez reactivo en condiciones dis ematopoyeticas.

Síndrome mielodisplástico

Con del (5q) aislado

El Síndrome mielodisplástico con *del* (5q) aislado es un MDS caracterizado por anemia con o sin otras citopenia y/o trombocitosis y en el cual la única anomalía citogenética es del (5q). los mieloblastos comprenden < 5% de células BM nucleadas y <1% de leucocitos de sangre periférica y Barras de Auer ausentes.

La edad promedio de presentación es de 67 años y ocurre más frecuentemente en mujeres. La etiología incluye pérdida presunta del gen supresor de tumores en la región removida. Posibles candidatos incluyen genes de temprana respuesta al crecimiento 1 (EGR1) y α-catenina (CTNNA1). El gen RPS 14 que codifica una proteína ribosomal (40S sub-unidad) ha sido propuesto como candidato en el síndrome-5q, surgido de la posibilidad que un defecto en la función de proteína de ribosoma cause el trastorno .11 La insuficiencia haploide de genes bloquee el

proceso del ARN pre-ribosoma y la formación de sub-unidad 40S. la expresión forzada de RPS 14 en las células primarias de la médula ósea de pacientes con el síndrome 5q rescatan el fenotipo. 24

El sitio principal involucrado son la sangre y médula ósea. Los síntomas más comunes se relacionan a la anemia, los cuales son usualmente severos y usualmente macrociticos. Trombocitosis está presente en un tercio a la mitad de los pacientes mientras que la trombocitopenia no es común.25

La médula ósea es usualmente hipar celular o normo celular y frecuentemente exhibe hipoplasia eritroide. Megacariocitos se incrementan en su cantidad y son normalmente a ligeramente reducidos en su tamaño con núcleos no-lobados o hipo lobados (Figura 6). En contraste, la displasia en linaje eritroide y mieloide no es común. 25

la única anormalidad citogenética involucra una remoción intersticial de cromosoma 5; el tamaño de la remoción y los puntos de quiebre son variados, pero las bandas q31-q33 están removidas sin variación. Cualquier anormalidad citogenética adicional si está presente, (excepto la pérdida de cromosomas Y), el caso no deberá ser puesto en esta categoría recientemente se ha reportado un subgrupo de pacientes con el del/(5q) aislado pueden demostrar el contaminante mutación JAK2V617F. |11 La enfermedad está asociado a una supervivencia promedio de 145 meses, con transformación a AML ocurriendo en < 10% de pacientes. 25 la lenalidomida análoga talidomida ha demostrado ser benéfica en pacientes de MDS con del(5q) aislado como los de (5q) con anomalías citogenéticas adicionales.

Síndrome mielodisplásticos, no clasificable

El Síndrome mielodisplásticos, no clasificable (MDS-U) es un subtipo de MDS el cual no tiene disponibles los hallazgos apropiados para su clasificación en otra categoría MDS.

La incidencia de MDS-U es desconocida. La sangre y médula ósea periférica son los sitios principales de participación. Los pacientes presentan con síndromes similares a aquellos vistos en otros síndromes mielodisplásticos.

No hay hallazgos morfológicos específicos. El diagnostico del síndrome mielodisplásticos, no clasificable se hacen en las siguientes tres instancias: i) el paciente con hallazgos de citopenia refractoria con displasia de un linaje o citopenia refractoria con displasia multi linaje pero con 1% de blastocitos en la sangre periférica, ii) casos de MDS con displasia uni linaje que están asociados a pancitopenia, iii) pacientes con citopenia persistente con 1% menos de blastocitos en la sangre y menos de 5% en MG, displasia inequívoca en menos del 10% de las células en uno o más linajes mieloides, y quienes tienen anomalías citogenéticas consideradas como evidencia presunta de MDS. 26

En casos diagnosticados como MDS-U, es desconocido el porcentaje de pacientes quienes transformen tal a leucemia mieloide aguda como también la supervivencia de la enfermedad.

Figura 5. Anemia refractoria con exceso de blastocitos (RAEB). Médula ósea (A, B) aspirado (Wright- Glemsa – 100x) demostrando blastocitos, RAEB-1. C) aspirado (Wright-Glemsa – 100x) blastocitos con barras Auer, RAEB-2. D) biopsia (H&E mancha – 40x), localización anormal de precursores inmaduros (ALIP).

Síndrome mielodisplásticos de la niñez

El síndrome mielodisplásticos es muy poco común en niños, comprendiendo menos del 5% de todos los neoplasmas hematopoyéticos en pacientes menores a los 14 años de edas. La citopenia refractoria en la niñez (RCC) es un sindroma mielodisplásticos caracterizado por citopenia persistente con <5% de blastocitos en la médula ósea y <2% de blastocitos en la sangre periférica. 27

RCC es el subtipo más común de MDS en la niñez comprendiendo hasta cerca del 50% de los casos. Se diagnostica en cualquier grupo de edades y afecta niños y niñas con la misma frecuencia. La sangre y médula ósea siempre son afectadas.

Generalmente el bazo, hígado y ganglios linfáticos no son sitios de manifestación inicial. Los síntomas más comunes son malestar, sangrado, fiebre, e infección. La linfadenopatía puede estar presente. En hasta 20% de los pacientes no hay signos clínicos o síntomas reportados. 28 Anomalías congénitas de distintos sistemas de órganos pueden presentarse.

La imagen clásica de RCC es una incisión periférica de sangre que muestra las células rojas sanguíneas anisopoicilocitosis y macro cetosis. La anisocromia puede estar presente. Hemoglobina < 10g/dL se nota en aproximadamente la mitad de los niños afectados tres cuartos de los pacientes tienen un conteo de plaquetas bajo 150 x 10^9 /L Plaquetas a menudo muestran anisocitosis y ocasionalmente plaquetas gigantes se detectan. La Neutropenia con Pseudo-Pelger – Huet núcleo o hipo granularidad de citoplasmas neutrófilos pueden notarse. Los blastocitos están ausentes o comprenden menos del 2% de las células sanguíneas blancas. En las muestras aspiradas de la médula ósea los cambios displásticos deben presentarse en dos linajes de células mieloides, o exceder el 10% en un solo linaje de células. Los mieloblastos comprenden menos del 5% de las células de la médula ósea. Los megacariocitos usualmente están ausentes o en cantidades muy bajas. La detección de micro megacariocitos es un fuerte indicador de RCC (Figura 7). Los sideroblastos anillados no se encuentran. Aproximadamente 75% de los niños con RCC muestran considerable hipocelularidad de la médula ósea, hasta 5%-10% del valor normal para su edad. Los hallazgos morfológicos son similares a aquellos observados en los casos normales celularmente o los híper celulares.

Monosomía 7 es la anomalía citogenética más común. Otras anomalías citogenéticas incluyen cariotipos complejos también pueden ser observados. Pacientes con monosomía 7 tienen una probabilidad significantemente más alta de progresión que los pacientes con otras anomalías de cromosomas o cariotipos

normales. Terapia inmune- supresora puede ser una exitosa estrategia de terapia para mejorar la apariencia en unos niños con RCC.

Los micro megacriocitos son fácilmente apreciados por las glicol proteínas de plaquetas como CD61 (glico-proteína IIIa) o factor von Willebrand. Los mieloblastos son positivos para CD34,mieloperoxidasa, lisozima y CD117.

Figura 6. El síndrome mielodisplásticos con del (5q) aislado. A.B) aspirado de médula ósea (40x y 100x). hipolobado megacariocitos encontrados. C. D) médula ósea en biopsia – (10x y 40x – H&E manchas). Médula ósea híper celular con proliferación mieloide con megacariocitos hipo lobados o no- lobados.

Cito-química y-fenotipo inmune

La peróxidosa y Sudan negro B identifican los blastocitos con un origen mieloide, sin embargo, en MDS los blastocitos pueden tener menor actividad de peróxidosa que los blastocitos normales. Combinando mancha de esterase se puede hacer en ambos la sangre periférica y la médula ósea para una evaluación más precisa de las células de monocitos. Las manchas de hierro pueden revelar metabolismos de hierro anormales en los eritrobalstos con la presencia de depósitos de hierro incrementados, y sideroblastos anillados. Metabolismo anormal de carbohidratos se indica por la presencia de bloques de material PAS-positivo en los precursores eritrocitos. Megacariocitos anormales pequeños se identifican por la inmune-química con los anticuerpos contra las glicol-proteínas especificas para plaquetas IIb/IIIa (CD41), GPIIIa (CD61), o por anticuerpo contra Factor VIII en secciones histológicas. Diaminobenzidina puede ser utilizada para identificar peróxidosa de plaquetas en micrográficas de electrones. 15,17 anomalías eritroide pueden ser determinadas por el patrón de expresión de H-Ferritina, CD71 y CD105 en cpelulas con núcleo positivo de glicoforina A (GPA). Expresión incrementada de los marcadores encontrados en células mieloides inmaduras como CD13, CD33, CD34 y HLA-DL y expresión reducida de NAT-9 (encontrada en las células

mieloides maduras) puede asociarse con una prognosis peor y con progresión a AML. 15

Cito-genética

La Cito-genética y estudios moleculares tienen un rol principal en la evaluación de pacientes con MDS con respecto a la determinación de clonalidad, prognosis, y reconocimiento de citogenética, morfología, y correlaciones clínicas. Anomalías clónicas citogenéticas se observan en aproximadamente 50% de los casos de MDS. Las anomalías de cromosomas recurrentes y su frecuencia en el diagnosis MDS es ilustrado en el Cuadro 2. Los tipos de anomalías citogenéticas vistas en MDS usualmente no son balanceadas en contraste a la inversión o trasplantación vista en AML. Las anomalías citogenéticas más frecuentes comprenden anomalías estructurales o numéricas de cromosoma 5 y 7 y trisomía 8. 15 Nuevas técnicas como hibridación fluorescente in situ (FISH) han mejorado la identificación de anomalías de cromosomas usando sondas ADN especificas. Se han identificado tres categorías de riesgo principales de hallazgos citogenéticos por el Grupo de Trabajo del Síndrome Mielodisplástico. 4 (Estos incluyen: i) buen riesgo- cariotipo normal, del (5q) aislado, del (20q) aislado y –Y; ii) riesgo pobre – anomalías complejas, ej, ≥3 anomalías, o anomalías de cromosoma 7; y iii) riesgo intermedio – todas las demás anomalías.

Prognosis y Factores Predictivos

Un sistema de puntaje para predecir la supervivencia y evolución de AML basado en porcentaje de Blastocitos BM, tipo de anomalías citogenéticas, y grado y cantidad de citopenias ha sido propuesto por el sistema internacional de puntajes de prognosis (IPSS) para la MDS (Cuadro 3). 4,5 Cuatro grupos de riesgo son reconocidos basados en este sistema de puntaje: bajo, 0; INT (intermedio) -1, 0.5 - 1.0; INT -2, 1.5-2.0; y alto ≥ 2.5. la supervivencia promedio para los grupos de bajo riesgo es 5.7 años, para intermedios -1 es 3.5 años, para intermedios -2 es de 1.2 años y para el grupo de alto riesgo es de 0.4 años. 15 en general, los grupos de

mayor riesgo están relacionados al un porcentaje de blastocitos BM más alto, hallazgos citogenéticos más desfavorables y un grado más severo de citopenia. Pacientes menores a los 60 años de edad tienen supervivencia mejorada en cuanto a las categorías de riesgo individual comparados con los pacientes mayores a los 60 años. Los sub-grupos citogenético del sistema IPSS también tienen un valor independiente al predecir el resultado de trasplantes de células madres alógenas en pacientes con MDS. 29

Tratamiento

La terapia de MDS ha sido insatisfactoria. Solo el trasplante de células madres ofrece cura: la tasa de supervivencia de 50% en 3 años ha sido reportada, pero los pacientes mayores particularmente están predispuestos a desarrollar mortalidad y morbidez relacionada con tratamiento. Los resultados de trasplantes usando donantes compatibles no relacionados son comparables aunque la mayoría de series contienen casos altamente seleccionados y más jóvenes. 30

La MDS ha sido considerada como particularmente refractoria para regímenes de quimioterapia cito tóxica pero es probablemente igual de resistente al tratamiento efectivo que la leucemia aguda mieloide en la vejez, para quienes usualmente la toxicidad de las drogas es usualmente fatal y la remisión, si se logra, es breve.

Dosis bajas de drogas cito tóxicas han sido administrados por su potencial ¨Diferenciador¨, y desde esta experiencia han emergido terapias de drogas basadas en análogos de pirimidina.

Cuadro 3. Sistema de Puntaje de Prognosis Internacional (IPSS) para MDS 4,5

Puntaje	0	0.5	1	1.5	2
Variables de Prognosis					
% de médula ósea	<5%	5%-10%		11%-19%	20%-30%
Blastocitos					
Kariotipo**	Bueno	Intermedio	Malo		

Citopenias ***	0-1	2-3			

NOTAS: * este grupo se reconoce como AML en la clasificación WHO; ** kariotipo: bueno – normal, -Y, del(5q), del (20q); bajo – complejo (≥3 anomalías) o cromosoma 7 con anomalías; intermedio = otras anomalías; *** citopenias; Hgb < 10 g/dL; neutrófilos <1.8 x 10^9/L; plaquetas < 100 x 10^9/L.

Abreviaturas: MDS, síndrome mielodisplásticos; AML, leucemia mieloide aguda; WHO, organización Mundial de la Salud.

Figura 7 síndromes mielodisplásticos de niñez. Biopsia de la médula ósea (H y E-100X). megacariocitos displásticos

Azacitidina es directamente cito-tóxica pero también inhibe la metilación de ADN, por lo tanto alterando la expresión de genes. La Azacitidina mejora los conteos de sangre y modestamente mejora la supervivencia por aproximadamente 16% de los pacientes de MDS, comparado con el mejor cuidado de apoyo.30 la Decitabina está relacionada altamente a la Azacitidina y más potente. La mayor toxicidad de ambos Azacitidina y Decitabina es la mielo-supresión, que lleva a desmejorar los conteos de sangre. Otros síntomas asociados a la quimioterapia de cáncer frecuentemente ocurren.

La talidomida, una droga con muchas actividades incluyendo anti-angiogénesis y modulación inmune, tiene actividad modesta biológicamente en la MDS. Lenalidomida, un derivado de la talidomida con un perfil de toxicidad más favorable, es particularmente efectiva en cuanto a revertir la anemia en los pacientes de MDS con síndrome- 5q; no solo una gran proporción de estos pacientes ha resultado independiente de trasfusión con niveles de hemoglobina normales o casi normales, pero su citogenética también se ha normalizado.29 Toxicidades incluyen mielo supresión (empeoramiento de trombocitopenia y neutropenia, necesitando monitoreo de conteo de sangre) y un riesgo incrementado de trombosis en las venas y embolismo pulmonar.

Otros tratamientos para MDS incluyen amifostina, un tiofosfato orgánico que bloquea la apoptosis; puede mejorar los conteos sanguíneos pero tiene toxicidad significante. La antitimocito globulina y ciclosporina, también pueden producir independencia sostenible de la transfusión, especialmente en pacientes de MDS jóvenes con un puntaje del Sistema de Puntaje de Pronostico Internacional (IPSS) más favorable 30

Los factores de crecimiento hematopoyéticos pueden mejorar los conteos de sangre, pero como en los demás estados de falla de médula, ha sido más beneficiosos para los pacientes con la pancitopenia menos severa. Eritropoyetina por si misma o junto a G-CSF puede mejorar los niveles de hemoglobina, pero principalmente en ellos con un nivel de eritropoyetina bajo quienes no necesitan o tienen una necesidad modesta de trasfusión. Transfusión de apoyo RBC debe ser acompañada de quelación de hierro para prevenir hemocromatosis secundaria. 30

Conclusión

En 1982, el grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) propuso una clasificación de los síndromes mielodisplásticos (MDS) basado en las características morfológicas en la médula ósea y sanguínea, concretamente en el conteo de blastocitos en la médula y periferia, Barras de Auer, sideroblastos anillados y el número de monocitos en la sangre periférica. Esta clasificación ha sido usada para varios estudios respecto a la morfología, prognosis y tratamiento de MDS. Unos detalles de esta clasificación siguen confusos, y unos pacientes son no-clasificables. Los síndromes mielodisplásticos (MDS) son el espectro de trastornos de falla de médula ósea que comparten rasgos patológicos en común: displasia citológica. La clasificación de MDS refleja el entendimiento de la enfermedad. La clasificación WHO 2008 de MDS ha sido resumida en Cuadro 1. Se espera que en el futuro la clasificación y estratificación de riesgo esté basada en la patología biológica subyacente de diferentes enfermedades distintas y subgrupos y firmas moleculares donde la clasificación patológica representa su

fenotipo. Este artículo revisa la clasificación MDS y la estratificación de riesgo resaltando las diferencias entre los varios sistemas.

Declaración

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores. Este papel es único y no bajo consideración por cualquier otra publicación y no ha sido publicado en ningún otro lugar. Los autores no reportan conflicto de intereses en este trabajo.

Referencias

1Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Propuestas para la clasificación de síndromes mielodisplásticos. *Br J Haematol*. 1982;

1. 51:189–199.

|2Cazzola M, Malcovati L. síndromes mielodisplásticos – enfrentándose a la hematopoyesis inefectiva s. *N Eng J Med*. 2005;352:536–538.

3. Vardiman JW. La nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los neoplasmas mieloides: Q&A con James W. Vardiman MD. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2003;1:18, 21.

4. Greenberg P, Cox C, Lebeau MM, et al. Sistema internacional de puntaje para la evaluación de prognosis en síndromes mielodisplásticos. Sangre. . 1997; 89:2079–2088.

5. Greenberg P, Cox C, Lebeau MM, et al. *Erratum Blood*. 1998;91: 1100.

6. Verburgh E, Achten R, Louw VJ, et al. Una nueva categorización de enfermedades de síndromes mielodisplásticos de bajo grado basada en la expresión de citopenia y displasia en uno contra mas de un linaje, Mejoras en la clasificación WHO, Leucemia

. 2007;21:668–677.

7. Germing U, Strupp C, Knendgen A, et al. Anemia Refractoria con blastocitos excesivos (RAEB): análisis de re-clasificación de acuerdo a la propuesta WHOs.

Br J Haematol. 2006;132:162–167.

8. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, et al. Factores de Prognosis y expectativas de vida en los síndromes mielodisplásticos clasificados de acuerdo al criterio de WHO: bases para la toma de decisiones g. *J Clin Oncol*. 2005;

237594–7603

9. Aul C, Gattermann N, Schneider W. incidencia relacionada con la edad y otros aspectos epidemiológicos de los síndromes mielodisplásticos

. *Br J Haematol*.

1992;82:358–367.

10. Germing U, Strupp C, Knendgen A, et al. No incremento en incidencia de edad especifica de síndromesmielodisplasticos. *Hematological*. 2004;89:

905–910.

11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. Clasificación WHO de Tumores de tejidos linfoides y hematopoyéticos

. IARC: Lyon 2008.

12. Strom SS, Gu Y, Gruschkus SK, Pierce SA, Estey EH. Factores de Riesgo de los síndromes mielodisplásticos: un estudio de casos de control: leucemia

13. Wimazal F, Fonatsch C, Thalhammer R, Schwarzinger I, et al. Citopenia idiofálica de significancia no determinada (ICUS) contra MDS de bajo riesgo: la interface de diagnosticos . *Leuk Res*. 2007;31:1461–1468.

14. Rosati S, Mick R, Xu F, Stonys E. citopenia refractoria con linaje múltiple: Displacsia: mayor caracterización de un síndrome mielodisplásticos ¨No clasificable¨: Leucemia . 1996;10:20–26.

15. Lawrence LW, McKenzie SB, Williams JL. Laboratorio clínico hematológico. Síndromes de melodisplasia . 2da. *Prentice Hall*.

2004.

16. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, et al. Pautas para el diagnostico y terapia de síndromes mielodisplásticos de adultos. *Br J Haematol*.

2003;120:187–200.

17. Lambertenghi-Detiliers G, Orazi A, Luksch R, Annaloro C, et al.

Síndromes mielodisplásticos con fibrosis de médula incrementado: una entidadclinico patológica . *Br J Haematol*. 1991;78:163–166.

18. Germing U, Strupp C, Knendgen A, et al. ´Validación prospectiva de propuestas WHO para la clasificación de síndromes mielodisplásticos .

Hematologica. 2006;91:1596–1604.

19. Sashida G, Takaku TI, Shoji N, et al. Rasgos hematológicos clínicos de síndromes mielodisplásticos que presentan una trombocipenia aislada: una entidad con prognosis relativamente favorables *Leuk Lymphoma*. 2003;

44: 653–658.

20. Kushner JP, Lee GR, Wintrobe MM, Cartwight GE. Anemia idiopática refractoria sideroblastica: investigación de laboratorio y clínica de 17 pacientes y repaso de la literatura. Medicinae (Baltimore). 1971;50:139–159..

21. Breccia M, Carmosino I, Biondo F, et al. Utilidad y pronostico, impacto en supervivencia de la re-clasificación de WHO en Síndromes mielodisplásticos de bajo riesgo FAB . 2006;30:178–182.

22. Matsuda A, Germing U, Jinnai I, et al. Mejora de criterios para la citopenia refractoria con displasia de linaje múltiple de acuerdo a la clasificación WHO basada en la significancia de rasgos morfológicos en pacienters con anemia refractoria de acuerdo a la clasificación FAB, Leucemia . 2007;21:678–686.

23. Steensma DP, Hanson CA, Letendre L, Tefferi A. Mielodisplasia con fibrosis; una entidad distinta ? Leuk Res. 2001;25:829–838.

24. Ebert BL, Pretz J, Bosco J, Chang CY, Tamayo P, Galili N, et al.

Identificación de RPS 14 as a 5q- Gen de Síndrome por análisis de interferencia de ARN . Nature. 2008;451:335–339.

25. Giagounidis AA, Germing U, Haase S, et al. Rasgos Clínicos, morfológicos, citogenético y de prognosis de pacientes con síndromes mielodisplásticos y del (5q) Incluyendo banda q31. Leucemia. 2004;18:
113–119.

26. Knipp S, Strupp C, Gattermann N, Hilderbrandt B, et al. Presencia de blastocitos periféricos en anemia refractoria y citopenia con displasia multi-linaje predice un resultado favorable.

27. Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, et al Un enfoque pediátrico para la clasificación de WHO de enfermedades mielodisplásticos y mielo proliferarías . Leucemia. 2003;17:277–282.

28. Kardos G, Baumann I, Passmore SJ, et al. Anemia refractoria en la niñez
:
a análisis retroactivo de 67 pacientes con referencia en particular a monosomía 7. Sangre. Blood. 2003;102:1997–2003.

29. De Witte T, Oosterveld M, Muus P. trasplante de células madres de manera Autóloga y alogénica para los síndromes mielodisplásticos. Sangre. Blood Rev. 2007;21:49–59.

30. Fauci, Braunwald, Kasper, et al. Harrison's- Principios de medicina interna. Anemia aplásica. Mielodisplasia, y síndromes de falla de la médula ósea
s. 17th edition. McGraw-Hill's.

American Cancer Society®

THE OFFICIAL SPONSOR OF BIRTHDAYS.®

PRINT CLOSE

Myelodysplastic Syndrome Overview

Download Printable Version [PDF]»

CAUSES, RISK FACTORS, AND PREVENTION TOPICS

What are the risk factors for myelodysplastic syndrome? GO »

SEE A LIST »

Previous Topic

How many people get myelodysplastic syndrome?

Next Topic

Can myelodysplastic syndrome be prevented?

What are the risk factors for myelodysplastic syndrome?

A risk factor is anything that changes your chance of getting a disease such as cancer. Different cancers have different risk factors. For instance, smoking is a risk factor for cancer of the lung and many other cancers. But risk factors don't tell us everything. People without any risk factors can still get the disease. And having a risk factor, or even several, does not mean that you will get the disease.

Although some cases of myelodysplastic syndrome (MDS) are linked to known risk factors, in most cases, the cause is unknown.

Risk factors for MDS

Earlier cancer treatment

Having had treatment with chemotherapy ("chemo") is the most important risk factor for MDS. Patients who have been treated with certain chemo drugs for cancer are more likely to get MDS. Getting these drugs along with radiation treatment increases the risk even more. MDS is also seen in patients who have had stem cell transplants (bone marrow transplants) because these patients get very high doses of chemo. Still, only a small percentage of people who are treated with these drugs will go on to get MDS.

Genetic syndromes

Some bone marrow problems are caused by changed (mutated) genes that have been passed on from one or both parents. People with these problems (called *syndromes*) are more likely to develop MDS.

Family history

In some families, MDS has been found to happen more often than would be expected.

Smoking

Smoking increases the risk for MDS. Many people know that smoking causes cancers of the lungs and other organs, but few also know that it can affect cells that do not come into direct contact with smoke. Substances in tobacco smoke that cause cancer get into the bloodstream and can affect many parts of the body.

Radiation and certain chemicals

Radiation and certain chemicals have been linked to MDS. Being exposed to a lot of radiation (such as from an atomic bomb blast or nuclear reactor accident) increases the risk of developing MDS. Long-term workplace exposure to benzene and certain chemicals used in the oil and rubber industries can also increase the risk of getting MDS.

Age and sex

Age is a risk factor for MDS. This disease is rare in people younger than 40. Most cases are found in those older than 60. MDS is also more common in men than in women.

Last Medical Review: 11/12/2012
Last Revised: 11/12/2012

Back to top »

Información general de Síndrome Mielodisplásico

¿Que es un Síndrome Mielodisplásico? Temas

Que es Síndrome Mielodisplásico

Tema anterior

¿Qué es Cáncer?

Tema siguiente

Cuenta personas padecen Síndrome Mielodisplástico?

¿Que es un Síndrome Mielodisplátsico?

El Síndrome Mielodisplástico (MDS) es el nombre de un grupo de condiciones que ocurren cuando las células productoras de sangre en la médula ósea está dañada. esta daño lleva a un bajo número de uno o más de un tipo de células de la sangre.

Médula ósea normal

La médula ósea es la parte suave, interna de algunos huesos, como aquellos del cráneo, los omóplatos, las costillas, la pelvis y la columna vertebral. La médula ósea contiene células madre que se dividen para formar nuevas células. Cuando una célula madre se divide esta hace 2 células: una célula que permanece como una célula madre y otra célula que puede hacer otras clases de células de la sangre: células rojas de la sangre, células blancas de la sangre y plaquetas.

- Las células rojas de la sangre llevan oxígeno desde los pulmones al resto del cuerpo y llevan afuera el dióxido de carbono.
- Las células blancas d ela sangre ayudan al cuerpo a combatir infecciones. Hay muchas tipos de células blancas de la sangre.
- Las plaquetas son realmente pedazos de células. Son necesarias para la coagulación de la sangre. Ayudan a tapar las zonas dañadas delos vasos sanguíneos causados por cortaduras y hematomas.

Síndrome Mielodisplástico

En MDS, algunas de las células en la médula ósea están dañadas y tiene problemas produciendo nuevas células de la sangre. Muchas de las células de la sangre que son producidas por estas células dañadas, no son normales. El cuerpo destruye muchas de estas células anormales de la sangre, dejando a la persona sin suficientes células de la sangre normales y con conteos sanguíneos bajos.

MDS se puede convertir en un cáncer de rápido crecimiento de las células da la médula ósea llamda *leucemia mieloide aguda*. Esto ocurre en aproximadamente 1 de cada 3 personas con MDS. En el pasado, MDS fue llamado pre leucemia o leucemia latente. Como la mayoría de los pacientes con MDS no padecen leucemia, ya no se utilizan estos términos. Ahora que los médicos han aprendido más acerca de MDS, se piensa que es una forma de cáncer.

El documento de la Sociedad Americana de Cáncer leucemia: Mieoile Agudo (Mielogenos) tiene más información acerca de la leucemia que se desarrolla en algunos pacientes con MDS.

Tipos de MDS

El sistema usado para clasificar MDS es conocido como el sistema WHO (Organización Mundial de la Salud por sus siglas en inglés). Este sistema divide la MDS en 7 grupos. La mayoría de la veces, el grupo depende de cómo las células de la sangre y la médula ósea se ven bajo el microscopio. Porque las diferencias pueden ser muy pequeñas los médicos pueden no estar de acuerdo acerca de a qué grupo de la enfermedad pertenece un paciente. Su médico le puede explicar la calse exacta de MDS que usted tiene.

Los casos de MDS también pueden ser agrupados basados en la causa de la enfermedad. (Esta es llamada la *clasificación clínica.*) Si no es encontrada ninguna causa, es llamada *MDS primario*. Se llama *MDS secundario* cuando la causa de la enfermedad es conocida. El MDS secundario es a menudo llamado relacionado con el tratamiento, porque la causa más común es el tratamiento temprano para el cáncer.

Última revisión médica: 11/12/2012

Última revisión: 11/12/2012

MAYO CLINIC

Reprints
A single copy of this article may be reprinted for personal, noncommercial use only.

Myelodysplastic syndromes

By Mayo Clinic staff

Original Article: http://www.mayoclinic.com/health/myelodysplastic-syndromes/DS00596

Definition

Myelodysplastic syndromes are a group of disorders caused by poorly formed or dysfunctional blood cells. Myelodysplastic syndromes occur when something goes wrong in your bone marrow — the spongy material inside your bones where blood cells are made.

There is no cure for myelodysplastic syndromes. Treatment for myelodysplastic syndromes usually focuses on reducing or preventing complications of the disease and its treatments. In certain cases, myelodysplastic syndromes are treated with a bone marrow transplant, which may help prolong life.

Symptoms

Myelodysplastic syndromes rarely cause signs or symptoms in the early stages of the disease. In time, myelodysplastic syndromes may cause:



Photograph of petechiae on leg and abdomen

- Fatigue
- Shortness of breath
- Unusual paleness (pallor) due to anemia

- Easy or unusual bruising or bleeding
- Pinpoint-sized red spots just beneath your skin caused by bleeding (petechiae)
- Frequent infections

When to see a doctor
Make an appointment with your doctor if you have any signs or symptoms that worry you.

Causes

Myelodysplastic syndromes occur when something happens to disrupt the orderly and controlled production of blood cells. People with myelodysplastic syndromes have blood cells that are immature and defective, and instead of developing normally, they die in the bone marrow or just after entering the bloodstream. Over time, the number of immature, defective cells begins to surpass that of healthy blood cells, leading to problems such as anemia, infections and excess bleeding.

Doctors divide myelodysplastic syndromes into two categories based on their cause:

- **Myelodysplastic syndromes with no known cause.** Called de novo myelodysplastic syndromes, doctors don't know what causes these. De novo myelodysplastic syndromes are often more easily treated than are myelodysplastic syndromes with a known cause.
- **Myelodysplastic syndromes caused by chemicals and radiation.** Myelodysplastic syndromes that occur in response to cancer treatments, such as chemotherapy and radiation, or in response to chemical exposure are called secondary myelodysplastic syndromes. Secondary myelodysplastic syndromes are often more difficult to treat.

Types of myelodysplastic syndromes
The World Health Organization divides myelodysplastic syndromes into subtypes based on the type of blood cells — red cells, white cells and platelets — involved. Myelodysplastic syndrome subtypes include:

- **Refractory cytopenia with unilineage dysplasia.** In this type, one blood cell type is low in number. This type of blood cell appears abnormal under the microscope.

- **Refractory anemia with ringed sideroblasts.** This type involves a low number of red blood cells. The existing red blood cells contain excess amounts of iron (ringed sideroblasts).
- **Refractory cytopenia with multilineage dysplasia.** In this myelodysplastic syndrome, two of the three types of blood cells are abnormal, and less than 1 percent of the cells in the bloodstream are immature cells (blasts).
- **Refractory anemia with excess blasts — types 1 and 2.** In both these syndromes, any of the three types of blood cells — red blood cells, white blood cells or platelets — may be low in number and appear abnormal under a microscope. Very immature blood cells (blasts) are found in the blood.
- **Myelodysplastic syndrome, unclassified.** In this uncommon syndrome, there are reduced numbers of one of the three types of mature blood cells, and either the white blood cells or platelets look abnormal under a microscope.
- **Myelodysplastic syndrome associated with isolated del(5q) chromosome abnormality.** People with this syndrome have low numbers of red blood cells, and the cells have a specific defect in their DNA.

Risk factors

Factors that may increase your risk of myelodysplastic syndromes include:

- **Older age.** Most people with myelodysplastic syndromes are adults older than 60.
- **Being male.** Myelodysplastic syndromes occur more frequently in men than in women.
- **Treatment with chemotherapy or radiation.** Your risk of myelodysplastic syndromes is increased if you received chemotherapy or radiation, both of which are commonly used to treat cancer.
- **Exposure to certain chemicals.** Chemicals linked to myelodysplastic syndromes include tobacco smoke, pesticides and industrial chemicals, such as benzene.
- **Exposure to heavy metals.** Heavy metals linked to myelodysplastic syndromes include lead and mercury.

Complications

Complications of myelodysplastic syndromes include:

- **Anemia.** Reduced numbers of red blood cells can cause anemia, which can make you feel tired.
- **Recurrent infections.** Having too few white blood cells increases your risk of serious infections.
- **Bleeding that won't stop.** Lacking platelets in your blood to stop bleeding can lead to excessive bleeding that won't stop.
- **Increased risk of cancer.** Some people with myelodysplastic syndromes may eventually develop leukemia, a cancer of the blood cells.

Preparing for your appointment

Whom to see

If you have signs and symptoms of myelodysplastic syndrome, you're likely to start by seeing your family doctor or a general practitioner. If your doctor suspects you have a myelodysplastic syndrome, you may be referred you to a doctor who specializes in blood disorders (hematologist).

How to prepare

Because appointments can be brief, and because there's often a lot of ground to cover, be prepared. To prepare, try to:

- **Be aware of any pre-appointment restrictions.** At the time you make the appointment, be sure to ask if there's anything you need to do in advance, such as restrict your diet.
- **Write down any symptoms you're experiencing,** including any that may seem unrelated to the reason for which you scheduled the appointment.
- **Write down key personal information,** including any major stresses or recent life changes.
- **Make a list of all medications,** as well as any vitamins or supplements, that you're taking.
- **Consider taking a family member or friend along.** Sometimes it can be difficult to absorb all the information provided during an appointment. Someone who accompanies you may remember something that you missed or forgot.

- **Write down questions to ask** your doctor.

Questions to ask
Your time with your doctor is limited, so preparing a list of questions will help you make the most of your time together. List your questions from most important to least important in case time runs out. For myelodysplastic syndromes, some basic questions to ask your doctor include:

- Do I have a myelodysplastic syndrome?
- What type of myelodysplastic syndrome do I have?
- Will I need more tests?
- What is my prognosis?
- What is my risk of leukemia?
- Will I need treatment for my myelodysplastic syndrome?
- What are my treatment options?
- Can any treatments cure my myelodysplastic syndrome?
- What are the potential side effects of each treatment?
- Is there one treatment you feel is best for me?
- I have these other health conditions. How can I best manage them together?
- Are there any restrictions that I need to follow?
- Should I see a specialist? What will that cost, and will my insurance cover it?
- Are there brochures or other printed material that I can take with me? What websites do you recommend?
- What will determine whether I should plan for a follow-up visit?

In addition to the questions that you've prepared to ask your doctor, don't hesitate to ask other questions that occur to you during your appointment.

What to expect from your doctor
Your doctor is likely to ask you a number of questions. Being ready to answer them may allow more time later to cover points you want to address. Your doctor may ask:

- When did you first begin experiencing symptoms?
- Have your symptoms been continuous or occasional?

- How severe are your symptoms?
- What, if anything, seems to improve your symptoms?
- What, if anything, appears to worsen your symptoms?

Tests and diagnosis

If abnormal numbers of blood cells have been detected in your blood, your doctor may begin with tests and procedures to rule out diseases and conditions other than myelodysplastic syndromes that have similar signs and symptoms.



Bone marrow biopsy

In addition, your doctor may recommend tests and procedures used to diagnose myelodysplastic syndromes, such as:

- **Blood tests.** Your doctor may recommend blood tests to count the number of blood cells in a sample of your blood (complete blood count) and examine your blood for unusual changes in the size, shape and appearance of various blood cells (peripheral blood smear).
- **Removing bone marrow for testing.** During a bone marrow biopsy and aspiration, a doctor or nurse uses a thin needle to withdraw (aspirate) a small amount of liquid bone marrow, usually from a spot on the back of your hipbone. Then a small piece of bone and the enclosed marrow also is removed (biopsy). The samples are examined in a laboratory to look for abnormalities.

Treatments and drugs

No definitive cure or treatment for myelodysplastic syndromes exists. Instead, most people receive supportive care to help manage symptoms such as fatigue and to prevent bleeding and infections.

Blood transfusions

Blood transfusions can be used to replace red blood cells, white blood cells or platelets in people with myelodysplastic syndromes.

Medications

Medications used to increase the number of healthy blood cells your body produces include:

- **Medications that increase the number of blood cells your body makes.** Called growth factors, these medications are artificial versions of substances found naturally in your bone marrow. Some growth factors, such as erythropoietin alfa (Epogen) or darbepoetin alfa (Aranesp), can reduce the need for blood transfusions by increasing red blood cells. Others may help prevent infections by increasing white blood cells in people with certain myelodysplastic syndromes.
- **Medications that stimulate blood cells to mature, rather than remain immature.** Medications such as azacitidine (Vidaza) and decitabine (Dacogen) may improve the quality of life of people with certain myelodysplastic syndromes and help delay progression to acute myelogenous leukemia. But these drugs aren't effective in all people, and some can cause further blood cell problems.
- **Medications that suppress your immune system.** Medications used to suppress the immune system may be used in certain myelodysplastic syndromes.
- **Medication for people with a certain genetic abnormality.** If your myelodysplastic syndrome is associated with a genetic abnormality called isolated del(5q), your doctor may recommend lenalidomide (Revlimid). Lenalidomide may reduce the need for blood transfusions in people with this abnormality.

Bone marrow stem cell transplant

During a bone marrow stem cell transplant, your defective blood cells are destroyed using powerful chemotherapy drugs. Then the abnormal bone marrow stem cells are replaced with healthy, donated cells (allogeneic transplant). Unfortunately, few people are candidates for this procedure because of the high risks involved in transplanting in older adults — those most likely to have myelodysplastic syndromes. Even among young, relatively healthy people, the risk of transplant-related complications is high.

Lifestyle and home remedies

Because people with certain myelodysplastic syndromes have low white blood cell counts, they're subject to recurrent, and often serious, infections. To reduce your risk of infections, try to:

- **Wash your hands.** Frequent hand-washing is the best way to control infection. Wash your hands thoroughly with warm, soapy water, especially

before eating or preparing food. Carry an alcohol-based hand rub for times when water isn't available.

- **Take care with food.** Thoroughly cook all meat and fish. Avoid fruits and vegetables that you can't peel, especially lettuce, and wash all produce you do use before peeling. To be absolutely safe, you may want to avoid raw foods entirely.
- **Avoid people who are ill.** Because myelodysplastic syndromes can affect your immune system, try to avoid close contact with anyone who is sick, including family members and co-workers.

References

Nov. 4, 2011 DS00596

© 1998-2013 Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER). All rights reserved. A single copy of these materials may be reprinted for noncommercial personal use only. "Mayo," "Mayo Clinic," "MayoClinic.com," "EmbodyHealth," "Enhance your life," and the triple-shield Mayo Clinic logo are trademarks of Mayo Foundation for Medical Education and Research.

Reimpresiones

Una sola copia de este artículo puede ser reproducido para uso personal, uso solamente no comercial

Los síndromes mielodisplásicos

Por Personal de la Clínica Mayo

Artículo original: http://www.mayoclinic.com/health/myelodysplasticsyndromes/DS00596

Definición

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo de desórdenes causados por la pobre formación de o la formación disfuncional de células de la sangre. Los síndromes mielodisplásicos ocurren cuando algo va mal en la médula ósea – el material esponjoso dentro de sus huesos en donde son producidas las células de la sangre.

No hay cura para los síndromes mielodisplásicos. El tratamiento para los síntomas mielodisplásicos usualmente se enfocan en la reducción o el tratamiento de complicaciones de la enfermedad y sus tratamientos. En ciertos casos los síndromes mielodisplásicos son tratados con un trasplante de médula ósea, lo cual puede ayudad a prolongar la vida.

Síntomas

Los síndromes mielodisplásicos raramente causan signos o síntomas en las etapas tempranas de la enfermedad. Con el tiempo, Los síndromes mielodisplásicos pueden causar:

- Fatiga
- Dificultad para respirar
- Palidez inusual (palidez), debido a la anemia
- Fácil o inusual aparición de moretones o sangrado
- Puntos rojos del tamaño de un alfiler justo debajo de la piel causadas por el sangrado (petequias)
- Infecciones frecuentes

 Fotografía de petequias en la pierna y el abdomen.

Cuando ver a un doctor

Haga una cita con su doctor cuando tiene cualquier signo o síntoma que le preocupe.

Causas

Los síndromes mielodisplásicos ocurren cuando algo sucede para alterar el orden y la producción controlada de células de la sangre. Las personas con síndromes mielodisplásicos tienen células de sangre que son inmaduras y defectuosas, y en lugar de desarrollarse de manera normal, se mueren en la médula ósea o justo después de entrar en el torrente sanguíneo. Con el tiempo, el número de células inmaduras, o defectuosas empieza a superar al de las células sanguíneas sanas, dando lugar a problemas tales como anemia, infecciones y sangrado excesivo.

Los médicos dividen los síndromes mielodisplásicos en dos categorías basados en sus causas:

- Los síndromes mielodisplásicos sin causa conocida. Llamados los nuevos síndromes mielodisplásicos, los médicos no conocen las causas de estos. Los nuevos síndromes

mielodisplásicos son más fácilmente tratados que los síndromes mielodisplásicos con una causa conocida.

- Los síndromes mielodisplásicos causados por químicos y radiación. Los síndromes mielodisplásicos que ocurren como respuesta a tratamientos de cáncer, tales como quimioterapia y radiación, o en respuesta a exposición química son llamados síndromes mielodisplásicos secundarios. Los síndromes mielodisplásicos secundarios son a menudo mas difíciles de tratar.

Tipos de síndromes mielodisplásicos

La Organización Mundial de la Salud divide los síndromes mielodisplásicos en subtipos basados en el tipo de células de la sangre – células rojas, células blancas y plaquetas – involucradas. Los sub tipos de síndromes mielodisplásicos inlcuyen:

- Citopenia refractaria con displasia unilinaje. En este tipo, un tipo de célula de la sangre esta baja en número. Este tipo de célula de la sangre aparece anormal bajo el microscopio.
- Anemia refractaria con sideroblastos en anillo. Este tipo implica un bajo número de glóbulos rojos. Las células rojas de la sangre existentes contienen cantidades en exceso de hierro (sideroblastos en anillo).
- Citopenia refractaria con displasia multilineal. En este síndrome mielodisplásico, dos de los tres tipos de células sanguíneas son anormales, y menos de 1 por ciento de las células en el torrente sanguíneo son células inmaduras (blastos).
- Anemia refractaria con exceso de blastos - tipos 1 y 2. En estos dos síndromes, cualquiera de los tres tipos de células de la sangre - células rojas de la sangre, células blancas de la sangre o plaquetas - puede estar bajo en número y aparecer anormal bajo un microscopio. Células de la sangre muy inmaduras (blastos) se encuentran en la sangre.
- Síndrome mielodisplásico, sin clasificar. En este síndrome poco común, hay un número reducido de uno de los tres tipos de células sanguíneas maduras, y, o bien las células blancas de la sangre o plaquetas se ven anormales bajo un microscopio.
- Síndrome mielodisplásico relacionado con la anomalía cromosómica del del(5q) aislado. Las personas con este síndrome tienen un bajo número de glóbulos rojos y las células tienen un defecto específico en su ADN.

Factores de Riesgo

Los factores que pueden incrementar el riesgo de Síndrome mielodisplásico incluyen:

- Edad avanzada. La mayoría de las personas con síndromes mielodisplásicos son adultos mayores de 60 años
- El sexo masculino. Los síndromes mielodisplásicos ocurren con más frecuencia en hombres que en mujeres.
- El tratamiento con la quimioterapia o la radiación. El riesgo de los síndromes mielodisplásicos se incrementa si ha recibido quimioterapia o radiación, los cuales se utilizan comúnmente para tratar el cáncer.
- Exposición a ciertos químicos. Productos químicos vinculados a síndromes mielodisplásicos son el humo del tabaco, los pesticidas y productos químicos industriales, tal como el benceno.
- La exposición a metales pesados. Los metales pesados ligados a síndromes mielodisplásicos incluyen el plomo y el mercurio.

Complicaciones

Las complicaciones de los síndromes mielodisplásicos inlcuyen:

- Anemia. Un número reducido de células blancas de la sangre pueden causas anemia, la cual puede hacerlo sentir cansado.
- Las infecciones recurrentes. Tener muy pocas células blancas de la sangre aumenta el riesgo de infecciones graves.
- Sangrado que no se detiene. La falta de plaquetas en la sangre para detener el sangrado puede llevar a un sangrado excesivo que no se detenga.
- Aumento del riesgo de cáncer. Algunas personas con síndromes mielodisplásicos pueden eventualmente desarrollar leucemia, un cáncer de las células de la sangre.

Preparándose para su cita

A quien ver

Si usted tiene signos y síntomas del síndrome mielodisplásico, es muy probable que empieze por ver a su médico de familia o un médico general. Si su médico sospecha que usted tiene un síndrome mielodisplásico, es posible que le remita a un médico especializado en trastornos de la sangre (hematólogo).

Como prepararse

Debido a que las citas pueden ser breves, y porque a menudo hay una gran cantidad de terreno que cubrir, esté preparado. Para prepararse, trate de:

- Esté al tanto de cualquier restricción previa cita. En el momento de hacer la cita, asegúrese de preguntar si hay algo que tiene que hacer por anticipado, tal como restringir su dieta.
- Anote los síntomas que está experimentando, incluidos los que pueden parecer ajenos a la razón por la cual se programó la cita.
- Anote la información personal clave, incluidas las principales tensiones o cambios recientes de la vida.
- haga una lista de medicamentos, así como de cualquier vitamina o cuplemento que usted esté tomando.
- Considere llevar con usted a un familiar o amigo. A veces puede ser difícil absorber toda la información proporcionada durante la cita. Alguien que le acompaña puede recordar algo que perdió u olvidó.
- Escriba las preguntas a hacerle al médico

Preguntas al médico

Su tiempo con el médico es limitado, por lo que la preparación de una lista de preguntas le ayudará a sacar el máximo provecho de su tiempo con el. Liste las preguntas de más importante a menos importante en caso de que el tiempo se agote. Para los síndromes mielodisplásicos, algunas preguntas básicas para preguntar a su médico incluyen:

- ¿Tengo un síndrome mielodisplásico?
- ¿Qué tipo de síndrome mielodisplásico tengo?
- ¿Voy a necesitar más examenes?
- ¿Cuál es mi pronóstico?
- ¿Cuál es mi riesgo de padecer leucemia?
- ¿Voy a necesitar tratamiento para mi síndrome mielodisplásico?
- ¿Cuáles son mis opciones de tratamiento?
- ¿Pueden los tratamientos curar mi síndrome mielodisplásico?
- ¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de cada tratamiento?
- ¿Existe un tratamiento que crea que es mejor para mí?

- Tengo estas otras condiciones de salud. ¿Cómo puedo manejarlos mejor en conjunto?
- ¿Hay alguna restricción que tengo que seguir?
- ¿Debería ver a un especialista? ¿Cuál costará, y lo cubrirá mi seguro?
- ¿Hay folletos u otro material impreso que pueda llevar conmigo? ¿Qué sitios web me recomienda?
- ¿Qué va a determinar si debería planear una visita de seguimiento

Adicionalmente a estas preguntas que usted ha preparado para hacerle a us médico, no dude en hacer otras preguntas que se ocurran durante su cita.

Que esperar de su médico

Su médico probablemente le hara una serie de preguntas. Para estar preparado para responder a ellas puede darse más tiempo después de cubrir los puntos que desea tratar. Su médico puede preguntar:

- Cuando empezó a experimentar sus síntomas?
- Sus síntomas han sido continuos u ocasionales?
- Que tan severos son sus síntomas?
- Que, si lo hay, parece mejorar sus síntomas?
- Que, si hay algo, parece empeorar sus síntomas?

Pruebas y Diagnóstico

Si han sido detectadas un número anormal de células de la sangre, su médico puede iniciar con los exámenes y procedimientos para descartar las enfermedades y condiciones que no sean síndromes mielodisplásicos que tienen signos y síntomas similares.


Biopsia de médula ósea

Adicionalmente, su médico puede recomendar exámenes y procedimientos usados para diagnosticar síndromes mielodisplásicos, tales como:

- Análisis de sangre. El médico puede recomendar examenes de sangre para contar el número de células de la sangre en una muestra de sangre (hemograma) y examinar su sangre para encontrar cambios inusuales en el tamaño, la forma y el aspecto de varias células sanguíneas (frotis de sangre periférica).
- Extracción de la médula ósea para ser examinada. Durante una biopsia de médula ósea y aspiración, un médico o una enfermera utiliza una aguja fina para extraer (aspirar) una pequeña cantidad de médula ósea líquida, por lo general de un lugar en la parte posterior del hueso de la cadera. A continuación, un pequeño trozo de hueso y la médula encerrada también es extraido (biopsia). Las muestras se analizan en un laboratorio para detectar anomalías.

Tratamientos y medicamentos

No existe una cura definitiva o tratamiento para los síndromes mielodisplásicos. En cambio, la mayoría de las personas reciben atención de apoyo para ayudar a controlar los síntomas como la fatiga y prevenir sangrado e infecciones.

Transfusiones de Sangre

Las transfusiones de sangre pueden ser utilizadas para reemplazar las células rojas de la sangre, las células blancas de la sangre o las plaquetas en personas con síndromes mielodisplásicos.

Medicamentos

Los medicamentos se pueden usar para incrementar el número de células de sangre saludables que su cuerpo produce, inlcuyen:

- Medicamentos que aumentan el número de células de la sangre que su cuerpo produce. Llamados factores de crecimiento, estos medicamentos son las versiones artificiales de sustancias encontradas naturalmente en la médula ósea. Algunos de los factores de crecimiento, como la eritropoyetina alfa (Epogen) o darbepoetina alfa (Aranesp), pueden reducir la necesidad de transfusiones de sangre por medio del aumento de los glóbulos rojos. Otros pueden ayudar a prevenir las infecciones por el aumento de las células blancas de la sangre en personas con ciertos síndromes mielodisplásicos.
- Los medicamentos que estimulan las células de sangre para madurar, en lugar de permanecer inmaduras. Medicamentos como azacitidina (Vidaza) y decitabina (Dacogen) pueden mejorar la calidad de vida de las personas con ciertos síndromes mielodisplásicos y ayudar a retrasar la progresión de la leucemia mieloide aguda. Sin embargo, estos fármacos no son eficaces para todas las personas, y algunos pueden causar otros problemas de las células sanguíneas.
- Los medicamentos que suprimen el sistema inmune. Los medicamentos usados para suprimir el sistema inmunológico se pueden utilizar en ciertos síndromes mielodisplásicos.
- Medicamentos para las personas con una cierta anormalidad genética. Si el síndrome mielodisplásico se asocia con una alteración genética llamada del(5q) aislado, el médico puede recomendar la lenalidomida (Revlimid). La lenalidomida puede reducir la necesidad de transfusiones de sangre en las personas con esta anomalía.

Trasplante de médula ósea con células madre

Durante un trasplante de células madre de médula ósea, las células defectuosas de la sangre se destruyen mediante potentes fármacos de quimioterapia. Luego, las células madre de médula ósea anormal se sustituyen, las células sanas de los donantes (trasplante alogénico). Desafortunadamente, pocas personas son candidatos para este procedimiento debido a los altos riesgos involucrados en el trasplante en adultos mayores - los más propensos a tener síndromes mielodisplásicos. Incluso entre los jóvenes, personas relativamente sanas, el riesgo de complicaciones relacionadas con el trasplante es alta.

Estilos de vida y remedios caseros

Dado que las personas con ciertos síndromes mielodisplásicos tienen un recuento bajo de células blancas de la sangre, que están sujetas a infecciones recurrentes y a menudo graves. Para reducir el riesgo de infecciones, trate de:

- Lávese las manos. El lavado de manos frecuente es la mejor manera de controlar la infección. Lávese bien las manos con agua tibia y jabón, sobre todo antes de comer o preparar alimentos. Lleve un desinfectante para manos a base de alcohol para cuando no hay agua disponible.
- Tenga cuidado con los alimentos. Cocine completamente toda la carne y el pescado. Evite las frutas y verduras que no se puede pelar, especialmente lechuga y lavar todos los productos de los que usted hace uso antes de pelar. Para estar absolutamente seguro, es posible que desee evitar los alimentos crudos por completo.
- Evite a las personas que están enfermas. Debido a que los síndromes mielodisplásicos pueden afectar su sistema inmunológico, trate de evitar el contacto cercano con alguien que está enfermo, incluyendo miembros de la familia y compañeros de trabajo.

Referencias

1998-2013 Fundación Mayo para la Educación e Investigación Médica (MFMER). Todos los derechos reservados. Una sola copia de estos materiales puede ser reproducido para uso personal y no comercial. "Mayo", "Clínica Mayo", "MayoClinic.com," "EmbodyHealth", "Mejora tu vida" y el logo de la Clínica Mayo de triple escudo son marcas registradas de la Fundación Mayo para la Educación Médica y la Investigación.

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM® BE THE MATCH®

Myelodysplastic Syndromes (MDS)

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a group of diseases that affect the bone marrow and blood. Some types of MDS are mild and easily managed, while other types are severe and life-threatening. Mild MDS can grow more severe over time. It can also develop into a fast-growing, severe leukemia called acute myelogenous leukemia

On this page:

MDS causes, symptoms and diagnosis
MDS types and risk scores
Treatment options
Making treatment choices

MDS causes, symptoms and diagnosis

About 10,000 to 15,000 people are diagnosed with myelodysplastic syndromes in the United States each year. Although MDS can affect people of any age, more than 80% of cases are in people over age 60. MDS is more common in men than in women.

Causes of MDS

In MDS, the bone marrow does not make enough normal blood cells for the body. One, two or all three types of blood cells — red blood cells, white blood cells and platelets — may be affected. The marrow may also make immature cells called blasts. Blasts normally develop into red blood cells, white blood cells or platelets. In MDS, the blasts are abnormal and do not develop or function normally.

Most often the cause of the changes to the bone marrow is unknown. This is called de novo MDS. In a small number of people, MDS might be linked to heavy exposure to some chemicals, such as certain solvents, or to radiation. MDS can also be caused by treatment with chemotherapy or radiation therapy for other diseases. This is called treatment-related MDS or secondary MDS. Treatment-related MDS is often more severe and difficult to treat than de novo MDS.

MDS symptoms

The symptoms of MDS depend on how severe the disease is. Many people with MDS have no symptoms when they are diagnosed. Their disease is found through a routine blood test. If a person does have symptoms, they are caused by low numbers of blood cells:

- Red blood cells carry oxygen throughout the body. Low numbers can lead to anemia — feeling tired or weak, being short of breath and looking pale. Anemia is the most common symptom of MDS.
- White blood cells fight infection. Low numbers can lead to fever and frequent infections.
- Platelets control bleeding. Low numbers can lead to easy bleeding or bruising.

In severe MDS, infection or uncontrolled bleeding can be life-threatening.

Diagnosis

MDS is one of several diseases with these symptoms. Doctors look at samples of blood and bone marrow to diagnose MDS. They also look for changes in the chromosomes of bone marrow cells (cytogenetics).

MDS can be hard to diagnose. Careful study of blood and marrow samples is needed to tell MDS apart from other diseases with similar signs and symptoms, such as aplastic anemia. Blood and marrow samples are often tested several times over two or more months to find out whether the disease is stable or getting worse.

MDS is a group of diseases that have many differences. It is important to diagnose the type of MDS to make the best treatment choices. With some types of MDS, a person may live with few symptoms for years, while other types can be life-threatening within months. In addition, some types of MDS are more likely than others to develop into acute myelogenous leukemia (AML). AML that develops from MDS can be hard to treat.

Return to top

MDS types and risk scores

Types of MDS

The likely course of MDS can be very different for different people. Experience has shown that certain disease factors affect a person's prognosis, that is, his or her chances of long-term survival and risk of developing AML. Researchers use these factors to classify MDS into several different types.

The system doctors use to classify MDS is called the World Health Organization (WHO) Classification System. One important factor in the WHO system is the percent of blasts in the bone marrow (Table 1). A higher percent of blasts is linked to a higher likelihood of developing AML, and a poorer prognosis.

The two more common types of MDS are refractory cytopenia and refractory anemia with ringed sideroblasts (RARS). (Refractory means resistant to treatment.) These are also the less severe forms of MDS. They have a lower risk of turning into AML. Some patients with these forms of MDS may live with few symptoms and need little or no treatment for many years.

The other types of MDS tend to be more severe and more difficult to treat successfully. Both forms of refractory anemia with excess blasts (RAEB I and II) have a high risk of turning into AML.

Table 1.
WHO Classification System of MDS

Type of MDS	Marrow or blood findings
Refractory cytopenia with unilineage dysplasia Refractory anemia Refractory neutropenia Refractory thrombocytopenia	Less than 5% marrow blasts 1 or 2 blood cytopenias 1 blood dysplasia
Refractory anemia with ringed sideroblasts (RARS)	Less than 5% blasts in marrow 15% or more ringed sideroblasts Red blood cell dysplasia only
Refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD) ± ringed sideroblasts	Less than 5% blasts in marrow 2 or more blood cytopenias, OR 2 or more blood dysplasias With or without ringed sideroblasts

Refractory anemia with excess blasts (RAEB I, II)	RAEB I: 5-9% marrow blasts RAEB II: 10-19% marrow blasts
5q- syndrome	Deletion of the long arm of chromosome 5, with no other chromosome abnormality
Unclassified MDS	Note: Just 1-2% of MDS patients have this type

Dysplasia = abnormal appearance. Unilineage dysplasia = a single abnormal cell line. Cytopenia = a very low number of cells. Ringed sideroblasts = a type of abnormal red blood cell.

Although the type of MDS can help predict the course of a person's disease, people with the same type of MDS may respond to the disease and to treatment differently.

MDS risk scores

Researchers have also developed a system that predicts the chance that a person's disease might develop into AML or become life-threatening. This system is called the International Prognostic Scoring System (IPSS).

A doctor may use the IPSS risk score along with the MDS type to plan treatment. To come up with an IPSS risk score, a doctor looks at:

- The percentage of blasts in a patient's marrow
- A patient's blood count — the number of red blood cells, white blood cells, and platelets
- The number of abnormal chromosomes a patient has
- Whether a patient needs blood transfusions

A person may have an IPSS risk score of low, intermediate-1, intermediate-2, or high risk. Doctors can use the risk score to plan treatment. Someone with low-risk disease may be likely to survive for years with few symptoms. That person may need less intense treatment. Someone with intermediate-1, intermediate-2 or high -risk disease may be likely to survive in the long-term only if he or she receives aggressive treatment, such as a transplant.

However, people with the same risk score and type of MDS can still respond differently to treatment. A person's age, overall health and other factors all influence his or her response to the disease and treatment. A doctor will also look at all these factors when planning treatment. If you have MDS, it is important to talk with your doctor about what type of MDS you have and your risk score. Ask how this information affects your treatment options.

Return to top

Treatment options

The best treatment for a person with MDS depends on his or her type of MDS, risk level, age, overall health, and his or her own preferences. The treatment options (all discussed further below) include:

- Supportive care
- Chemotherapy
- Bone marrow or cord blood transplant
- Newer drug therapies

Whichever treatment you and your doctor decide on, you may choose to be part of a clinical trial. Even standard treatments continue to be studied in clinical trials. These studies help doctors improve treatments so that more patients can have better results.

Supportive care

Supportive care will be part of the treatment plan for all people with MDS. The goal of supportive care is to manage disease symptoms and related problems.

For some people, supportive care may be the only treatment needed. Some people with few symptoms may need only regular doctor visits. The doctor will watch for any signs the disease is getting more severe.

Some people with more severe MDS may also choose supportive care as their only treatment. People who are older or who have other health problems may be unable to tolerate stronger treatment. Other people weigh the possible risks and benefits of different treatment options and choose supportive care. Supportive care does not offer the possibility of a long-term remission from MDS, but it may offer a way to successfully manage a person's symptoms.

Many people with MDS need blood transfusions to manage symptoms caused by low numbers of red blood cells and/or platelets.

- Red blood cell transfusions reduce problems with being very tired and short of breath
- Platelet transfusions reduce risks of bleeding problems caused by very low numbers of platelets

If you have MDS, your doctor will determine when you need transfusions and manage the possible risks. To manage transfusion risks, your doctor may:

- Give you additional treatment to remove iron from the body (iron chelation therapy). After many red blood cell transfusions, iron builds up in the body, causing organ damage.
- Give as few platelet transfusions as possible to limit the risk of the immune system developing antibodies that attack transfused platelets. If this happens, platelet transfusions must be closely matched to the patient.
- Treat blood cells with radiation and filter out white blood cells before transfusion. This reduces the risks of an immune system reaction against transfused platelets.

Many people with MDS receive growth factors such as filgrastim (G-CSF), sargramostim (GM-CSF), or erythropoietin (EPO) that stimulate the marrow to make more blood cells. A person with MDS may be given growth factors to try to reduce the need for red blood cell transfusions or to boost the white blood cell count.

Growth factors may also be given after a transplant, where they can often help speed up new blood cell production, reducing a person's need for transfusions and lowering the risk of infection.

Chemotherapy

Chemotherapy uses drugs to destroy abnormal cells or stop them from growing. A treatment option for some people with severe MDS may be induction chemotherapy. Induction chemotherapy is very intense. The goal is to bring the disease into remission (no more signs of disease).

Induction chemotherapy may be an option for patients with high IPSS risk scores who are in good overall health but do not have a suitable donor for a blood or marrow transplant. Induction chemotherapy is also sometimes used to bring MDS into remission before a patient receives a transplant.

About half of patients treated with induction chemotherapy may reach a remission, but relapse is common and the rate of long-term survival is low, particularly in older patients. Because of the high relapse rate, patients may be given further treatment, such as a transplant, or more chemotherapy.

In addition, many people with MDS, especially those who are older or who have other health problems, may be unable to tolerate intensive induction chemotherapy. Different chemotherapy regimens for MDS, some low-intensity and some high-intensity, are being studied in clinical trials to try to find a more effective approach.

Bone marrow or cord blood transplant

The only known treatment that can bring about a long-term remission from MDS is a bone marrow transplant (BMT). A BMT replaces the defective cells in a patient's bone marrow. The cells used in a BMT can come

from bone marrow, peripheral (circulating) blood, or umbilical cord blood. (See Learning about Bone Marrow or Cord Blood Transplants.)

The most common type of transplant for MDS is called an allogeneic transplant. The term allogeneic means that the cells used in the transplant come from someone other than the patient. (Another, less common type of transplant for MDS is called an autologous transplant, which is discussed below.)

An allogeneic transplant uses cells from a family member, an unrelated donor or a cord blood unit. The donor for a transplant must closely match the patient's tissue type. The best donor is usually a matched sibling if available. For patients who do not have a suitable donor in their family, doctors can work with the National Marrow Donor Program® to search for a matching adult volunteer donor or a cord blood unit from our Be The Match Registry® and other registries worldwide.

A transplant can offer some people the chance for a long-term remission of disease and a longer life, but it is not an option for all patients. A transplant may be a good option for people who have a suitable donor or cord blood unit and are healthy enough to tolerate a transplant. In general, younger patients tend to do better after a transplant than older patients. However, advances in transplant have enabled more older patients to undergo a transplant successfully.

One advance is using lower doses of the chemotherapy and radiation that a patient gets before being transplanted. This pre-transplant treatment is called a preparative regimen, or a conditioning regimen, and it has two purposes. It kills abnormal MDS cells and it weakens the patient's immune system, which allows the healthy donated cells to grow in the patient's marrow. Many patients with MDS are older and cannot tolerate an intense conditioning regimen.

Some of these patients, however, may be able to tolerate a reduced-intensity regimen, which uses lower doses of chemotherapy and low-dose or no radiation therapy. This newer approach to transplant for MDS has been growing, and early results have been encouraging.

Autologous transplants, which use a patient's own cells, are also sometimes used to treat MDS. An autologous transplant may be an option for patients who do not have a suitably matched donor for an allogeneic transplant. In an autologous transplant, marrow or peripheral blood cells are collected from the patient, frozen, and stored for later. When it's time to perform the transplant, the patient receives high-dose conditioning and gets his or her own cells back.

Autologous transplants have risks of serious side effects, but these risks are lower than those of allogeneic transplants. However, there is a higher risk of relapse after an autologous transplant. This may be because the cells returned to the patient may contain disease cells. For statistics showing transplant results, see MDS Transplant Outcomes.

Newer drug therapies

Much research is being done to find better treatment options for patients with MDS. Many newer medicines have been shown to bring a response in some patients with MDS. These medicines have either been approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) or continue to be studied in clinical trials.

The three medicines approved by the FDA to treat MDS are azacitidine (Vidaza®), decitabine (Dacogen®) and lenalidomide (Revlimid®). (The names inside the parentheses are the trade names for these drugs.) Azacitidine and decitabine are approved to treat all types of MDS, and lenalidomide is approved to treat only the 5q- syndrome type of MDS.

For some of these therapies, the goal is a long-term remission of the disease and long-term survival. For many other treatments, the goal is to improve blood counts and ease symptoms. Managing the symptoms and related problems of MDS may offer a higher quality of life and a somewhat longer life than supportive care alone.

If you have MDS, talk with your doctor about the various medicines available. Your doctor can help you determine which, if any, are good options for you. Your doctor can also help you find clinical trials offering new treatments, if they are appropriate for you.

Return to top

Making treatment choices

If you are diagnosed with MDS, it is important to talk with a doctor who has experience treating MDS. Ask about the type of MDS you have, your risk factors and treatment options, and discuss your own treatment goals. There are a variety of treatment options available, including newer treatments being studied in clinical trials. The best treatment for you will depend on your type of MDS, risk score, age, overall health, and your own preferences.

Planning for possible transplant

If a transplant may be a treatment option for you, your doctor will refer you to a transplant doctor for a consultation. A transplant doctor can determine whether a transplant is a good treatment option for you.

The NMDP and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) guidelines recommend a patient be referred to a transplant doctor for consultation based on IPSS risk scores. Referral is recommended for patients with intermediate-1, intermediate-2, or high risk score. Referral is also recommended for any patient with one or more of these poor prognostic features:

- Older age
- Refractory cytopenias
- Adverse cytogenetics
- Transfusion dependent

A transplant doctor can also help determine the best time for a transplant. An early consultation with a transplant doctor enables your doctors to plan ahead even if a transplant is not your first treatment choice. The transplant doctor can begin the search for a suitable donor among family members and the Be The Match Registry of unrelated donor and cord blood units. Taking the first steps of the donor search early may enable a quicker transplant if you need one.

Information to share with your doctor

The Physician Resources section of this Web site includes information for doctors about timing and outcomes of transplants for MDS, as well as references to related medical journal articles. You may want to share some of this information with your doctor.

- Recommended Timing for Transplant Consultation
- Transplant Outcomes by Disease & Disease Stage
- Effective Planning for Unrelated Donor Transplant

More information on MDS

You can get further information about MDS from disease-specific organizations, such as:

- Aplastic Anemia & MDS International Foundation:
  http://www.aamds.org
- Leukemia and Lymphoma Society:
  http://www.leukemia-lymphoma.org/all_page?item_id=55442
- National Cancer Institute — MDS (PDQ®): Treatment:
  http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/myelodysplastic
- American Cancer Society — How are MDS and MDS/MPD treated?:
  http://www.cancer.org/cancer/myelodysplasticsyndrome/index

For other organizations that offer information and resources, see Organizations That Can Help: A Searchable Directory.

Contributing editors
C. F. LeMaistre, M.D., Southwest Texas Methodist Hospital, San Antonio, Texas
Willis Navarro, M.D., National Marrow Donor Program, Minneapolis, Minn.
Paul Shaughnessy, M.D., Texas Transplant Institute, San Antonio, Texas
Anthony S. Stein, M.D., City of Hope National Medical Center, Duarte, Calif.

National Marrow Donor Program —
Entrusted to operate the C.W. Bill Young Cell Transplantation Program, including Be The Match Registry®.
Copyright © 1996-2013 National Marrow Donor Program. All Rights Reserved.





Sindromes Mielodisplasicos (MDS)

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de enfermedades que afectan a la médula ósea y la sangre. Algunos tipos de MDS son leves y de fácil manejo, mientras que otros tipos son graves y potencialmente mortales. Los MDS leves pueden agravarse con el tiempo. También pueden convertirse en una leucemia de rápido crecimiento, leucemia grave llamada mielógena aguda.

En esta página

Causas del MDS, síntomas y diagnóstico

Tipos de MDS y calificaciones de riesgo

Opciones de tratamiento

Tomando decisiones de tratamiento

Causas del MDS, síntomas y diagnóstico

Cerca de 10.000 a 15.000 personas son diagnosticadas con síndromes mielodisplásicos en los Estados Unidos cada año. Aunque el MDS puede afectar a personas de cualquier edad, más del 80% de los casos corresponden a personas mayores de 60 años. MDS es más común en hombres que en mujeres.

Causas de MDS

Enel MDS, la médula ósea no produce suficientes células sanguíneas normales para el cuerpo. Uno, dos o los tres tipos de células sanguíneas - glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas - pueden verse afectados. La médula ósea también puede producir células inmaduras llamadas blastos. Los Blastos normalmente se convierten en glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas. En el MDS, los blastos son anormales y no se desarrollan ni funcionan normalmente.

Muy a menudo la causa de los cambios en la médula ósea es desconocida. Esto se llama SMD de novo. En un pequeño número de personas, el MDS podrían estar relacionados con una fuerte exposición a algunos productos químicos, como ciertos solventes, o radiación. El MDS también puede ser causado por el tratamiento con quimioterapia o radioterapia para otras enfermedades. Esto se llama MDS relacionados con el tratamiento o SMD secundarios. SMD relacionados con el tratamiento suele ser más grave y difícil de tratar de SMD de novo.

Síntomas del MDS

Los síntomas del MDS dependen de qué tan grave es la enfermedad. Muchas personas con MDS no tienen síntomas al momento del diagnóstico. La enfermedad se detecta a través de un examen de sangre de rutina. Si una persona tiene síntomas, éstos son causados por un bajo número de células sanguíneas:

Las células rojas de la sangre transportan oxígeno por todo el cuerpo. Los números bajos pueden conducir a la anemia - sensación de cansancio o debilidad, falta de aliento y palidez. La anemia es el síntoma más común de MDS. Las células blancas de la sangre combaten las infecciones. Los números bajos pueden conducir a infecciones frecuentes y fiebre. Las plaquetas controlan el sangrado. Los números bajos pueden dar lugar a hematomas o sangrado fácil.

En casos severos de MDS, las infecciones o hemorragias no controlada pueden ser potencialmente mortales

Diagnóstico

MDS es una de varias enfermedades con estos síntomas. Los médicos miran en muestras de sangre y médula ósea para diagnosticar el MDS. También buscan cambios en los cromosomas de las células de la médula ósea (citogenética).

El MDS puede ser difícil de diagnosticar. Se necesita un estudio cuidadoso de la sangre y la médula ósea muestras para identificar MDS y no otras enfermedades con signos y síntomas similares, como la anemia aplásica. Las muestras de sangre y médula ósea a menudo son examinadas varias veces durante dos meses o más para determinar si la enfermedad es estable o está empeorando.

El MDS es un grupo de enfermedades que tienen muchas diferencias. Es importante diagnosticar el tipo de MDS para tomar las mejores opciones de tratamiento. Con algunos tipos de MDS, una persona puede vivir con pocos síntomas durante años, mientras que otros tipos pueden ser potencialmente mortales en cuestión de meses. Además, algunos tipos de MDS son más propensos que otros para desarrollarse en la leucemia mieloide aguda (AML). La AML que se desarrolla a partir MDS puede ser difícil de tratar.

Tipos de MDS y calificaciones de riesgo

Tipos de MDS

El curso probable del MDS puede ser muy diferente para diferentes personas. La experiencia ha demostrado que ciertos factores de la enfermedad afectan el pronóstico de una persona, es decir, sus posibilidades de supervivencia y el riesgo de desarrollar AML a largo plazo. Los investigadores utilizan estos factores para clasificar MDS en varios tipos diferentes.

El sistema que los médicos utilizan para clasificar los MDS se llama el Sistema de Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Un factor importante en el sistema de la OMS es el porcentaje de blastos en la médula ósea (Tabla 1). Un mayor porcentaje de blastos está vinculado a una mayor probabilidad de desarrollar AML, y un peor pronóstico.

Los dos tipos más comunes de MDS son citopenia refractaria y anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA). (Refractarios significa resistentes al tratamiento.) Estas son también las formas menos graves de MDS. Ellos tienen un menor riesgo de convertirse en AML. Algunos pacientes con estas formas de MDS pueden vivir con pocos síntomas y necesitan poco o ningún tratamiento durante muchos años.

Los otros tipos de MDS tienden a ser más graves y más difíciles de tratar con éxito. Ambas formas de anemia refractaria con exceso de blastos (AREB I y II) tienen un alto riesgo de convertirse en AML.

Tabla 1

Tipos de MDS	Hallazgos en médula o sangre
Citopenia refractaria con displasia unilinaje Anemia refractaria Neutropenia refractaria Trombocitopenia refractaria	Menos de 5% de blastocitos de médula 1 o 2 citopenias de la sangre 1 displasia arterial
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS)	Menos del 5% de blastos en la médula 15% o más sideroblastos en anillo displasia de células rojas de la sangre únicamente
Citopenia refractaria con displasia multilineal (RCMD) ± sideroblastos en anillo	Menos del 5% de blastos en la médula 2 o más citopenias de sangre o 2 o más displasias de sangre Con o sin sideroblastos en anillo
Anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB I, II)	RAEB I: 5-9% de blastos de médula RAEB II: 10-19% de blastos de médula
Síndrome 5q	La supresón del brazo largo del cromosoma 5, sin ninguna otra anomalía cromosómica

MDS no clasificados	Nota; solo 1 – 2 % de pacientes tiene este tipo

Displasia = apariencia anormal. Displasia Unilinaje = una sola línea celular anormal. Citopenia = un número muy bajo de células. Sideroblastos anillados = un tipo de células rojas de la sangre anormales.

Aunque el tipo de MDS puede ayudar a predecir el curso de la enfermedad de una persona, las personas con el mismo tipo de MDS pueden responder a la enfermedad y al tratamiento de forma diferente.

Calificación de riesgo de MDS

Los investigadores también han desarrollado un sistema que predice la probabilidad de que la enfermedad de una persona puede convertirse en AML o llegar a ser mortal. Este sistema se conoce como el Sistema Internacional de Pronóstico de Riesgo (IPSS por sus siglas en inglés).

Un médico puede utilizar la calificación de riesgo IPSS, junto con el tipo de MDS para planificar el tratamiento. Para llegar a una calificación de riesgo IPSS, un médico examina:

El porcentaje de blastos en la médula ósea de un paciente

El recuento sanguíneo de un paciente - el número de células rojas de la sangre, células blancas de la sangre y plaquetas

El número de cromosomas anormales que un paciente tiene

Bien sea que un paciente necesite transfusiones de sangre

Una persona puede tener una calificación de riesgo IPSS bajo, intermedio-1, intermedio-2 o alto riesgo. Los médicos pueden usar la calificación de riesgo para planificar el tratamiento. Una persona con enfermedad de bajo riesgo puede ser propensa a sobrevivir durante años con pocos síntomas. Esa persona puede necesitar un tratamiento menos intenso. Una persona con la enfermedad intermedio-1, intermedio-2 o de alto riesgo puede ser probable que sobreviva en el largo plazo sólo si él o ella recibe un tratamiento agresivo, como un trasplante.

Sin embargo, las personas con la misma calificación de riesgo y tipo de MDS todavía pueden responder de manera diferente a los tratamientos. La edad de una persona, su salud general y otros factores influyen en su respuesta a la enfermedad y el tratamiento. Un médico también examinará todos estos factores a la hora de planificar el tratamiento. Si usted tiene MDS, es importante que hable con su médico acerca de qué tipo de MDS que tiene y su calificación de riesgo. Pregunte cómo esta información afecta sus opciones de tratamiento.

Opciones de tratamiento

El mejor tratamiento para una persona con MDS depende de su tipo de MDS, nivel de riesgo, edad, estado general de salud y sus propias preferencias. Las opciones de tratamiento (todas se discute más adelante) incluyen:

Cuidado de apoyo

Quimioterapia

Trasplante de médula ósea o de sangre del cordón umbilical

Nuevas tratamientos con medicamentos

Cualquiera que sea el tratamiento que usted y su médico decidan, puede optar por ser parte de un ensayo clínico. Aun los tratamientos estándar se siguen estudiando en ensayos clínicos. Estos estudios

ayudan a los médicos a mejorar los tratamientos para que más pacientes puedan tengan mejores resultados.

Cuidado de apoyo

El cuidado de apoyo formará parte del plan de tratamiento para todas las personas con MDS. El objetivo de la atención de apoyo es para controlar los síntomas de las enfermedades y los problemas relacionados.

Para algunas personas, la atención de apoyo puede ser el único tratamiento necesario. Algunas personas con pocos síntomas pueden necesitar sólo las visitas regulares al médico. El médico hará un seguimiento para detectar cualquier signo de que la enfermedad se está poniendo más grave.

Algunas personas con MDS más graves pueden elegir también la atención de apoyo como único tratamiento. Las personas que son mayores o que tienen otros problemas de salud pueden ser incapaces de tolerar un tratamiento más fuerte. Otras personas evalúan los posibles riesgos y beneficios de las diferentes opciones de tratamiento y elegir la atención de apoyo. El cuidado de apoyo no ofrece la posibilidad de una remisión a largo plazo de MDS, pero puede ofrecer una manera de gestionar con éxito los síntomas de una persona.

Muchas personas con MDS necesitan transfusiones de sangre para tratar los síntomas causados por el bajo número de glóbulos rojos y / o plaquetas.

- Las transfusiones de glóbulos rojos reducen los problemas de estár muy cansado y sin aliento
- Las transfusiones de plaquetas reducen los riesgos de problemas de sangrado causados por un número muy bajo de plaquetas

Si usted tiene MDS, su médico determinará si usted necesita transfusiones y gestionar los posibles riesgos. Para gestionar los riesgos de la transfusión, el médico puede:

- Darle un tratamiento adicional para eliminar el hierro del cuerpo (terapia de quelación del hierro). Después de muchas transfusiones de glóbulos rojos, el hierro se acumula en el cuerpo, causando daños en los órganos.
- Dale el menor número de transfusiones de plaquetas como sea posible para limitar el riesgo de que el sistema inmunológico desarrolle anticuerpos que atacan las plaquetas transfundidas. Si esto sucede, las transfusiones de plaquetas deben estar estrechamente compensadas para al paciente.
- Tratar a los glóbulos con radiación y filtrar las células blancas de la sangre antes de la transfusión. Esto reduce el riesgo de una reacción del sistema inmunológico contra las plaquetas transfundidas.

Muchas personas con MDS reciben factores de crecimiento tales como filgrastim (G-CSF), sargramostim (GM-CSF), o eritropoyetina (EPO), que estimulan la médula ósea para hacer más células sanguíneas. A una persona con MDS se le puede administrar factores de crecimiento para tratar de reducir la necesidad de transfusiones de células rojas de la sangre o para aumentar el recuento de glóbulos blancos.

Los factores de crecimiento también se pueden dar después de un trasplante, donde a menudo pueden ayudar a acelerar la producción de nuevas células de la sangre, lo que reduce la necesidad para una persona de transfusiones y disminuye el riesgo de infección.

Quimioterapia

La quimioterapia utiliza medicamentos para destruir las células anormales o detener su crecimiento. Una opción de tratamiento para algunas personas con MDS graves puede ser quimioterapia de inducción. La quimioterapia de inducción es muy intensa. El objetivo es hacer que la enfermedad entre en remisión (no más signos de la enfermedad).

La quimioterapia de inducción puede ser una opción para los pacientes con calificaciones de riesgo alto del IPSS que están en buen estado de salud en general, pero no tienen un donante compatible para un trasplante de sangre o de médula. La quimioterapia de inducción también se utiliza a veces para llevar MDS en remisión antes de que un paciente reciba un trasplante.

Alrededor de la mitad de los pacientes tratados con quimioterapia de inducción pueden alcanzar una remisión, pero la recaída es común y la tasa de supervivencia a largo plazo es baja, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Debido a la alta tasa de recaídas, los pacientes pueden recibir tratamiento adicional, tal como un trasplante, o más quimioterapia.

Además, muchas personas con MDS, especialmente aquellos que son mayores o que tienen otros problemas de salud, pueden ser incapaces de tolerar la quimioterapia de inducción intensiva. Los diferentes regímenes de quimioterapia para MDS, algunos de baja intensidad y algunos de alta intensidad, se están estudiando en ensayos clínicos para tratar de encontrar un enfoque más eficaz.

Trasplante de médula ósea o de sangre del cordón umbilical

El único tratamiento conocido que pueda ocasionar una remisión a largo plazo del MDS es un trasplante de médula ósea (BMT). Un trasplante de médula ósea reemplaza las células defectuosas en la médula ósea de un paciente. Las células utilizadas en un trasplante de médula ósea pueden provenir de la médula ósea, de sangre periférica (en circulación), o sangre de cordón umbilical. (Ver Aprendiendo sobre trasplantes de médula o cordón umbilical.)

El tipo más común de trasplante de MDS se llama trasplante alogénico. El término alogénico significa que las células utilizadas en el trasplante provienen de una persona distinta del paciente. (Otro tipo, menos común de trasplante para el MDS se llama un trasplante autólogo, que se discute a continuación.)

Un trasplante alogénico utiliza células de un miembro de la familia, un donante no relacionado o una unidad de cordón umbilical. El donante para un trasplante debe coincidir estrechamente con el tipo de tejido del paciente. El mejor donante suele ser un hermano compatible, si está disponible. Para los pacientes que no tienen un donante compatible en su familia, los médicos pueden trabajar con el National Marrow Donor Program ® para buscar un donante compatible adulto voluntario o una unidad de cordón umbilical de nuestro Be The Match Registry® y otros registros en todo el mundo.

Un trasplante puede ofrecer a algunas personas la posibilidad de una remisión a largo plazo de la enfermedad y una vida más larga, pero no es una opción para todos los pacientes. Un trasplante puede ser una buena opción para las personas que tienen un donante compatible o unidad de sangre del cordón umbilical y están lo suficientemente sanos para tolerar un trasplante. En general, los pacientes más jóvenes tienden a comportarse mejor después de un trasplante que pacientes de mayor edad. Sin embargo, los avances en trasplantes han permitido que pacientes más mayores que se someten a un trasplante tengan éxito.

Un avance está el uso de dosis más bajas de quimioterapia y radiación que se le dan a un paciente antes de ser trasplantadas. Este tratamiento previo al trasplante se llama un régimen de preparación, o un régimen de acondicionamiento, y tiene dos propósitos. Se mata a las células anormales MDS y se debilita el sistema inmunológico del paciente, que permite a las células donadas saludables crecer en la médula ósea del paciente. Muchos pacientes con MDS son mayores y no pueden tolerar un régimen de acondicionamiento intenso.

Algunos de estos pacientes, sin embargo, puede ser capaces de tolerar un régimen de intensidad reducida, que utiliza dosis bajas de quimioterapia y dosis bajas o nulas de radioterapia. Este nuevo enfoque de trasplante para el SMD ha ido en aumento, y los primeros resultados han sido alentadores.

Los trasplantes autólogos, los cuales usan las propias células del paciente, también se utilizan a veces para tratar el MDS. Un trasplante autólogo puede ser una opción para los pacientes que no tienen un donante compatible adecuado para un trasplante alogénico. En un trasplante autólogo de médula o de células periféricas de la sangre se recolectan del paciente, se congelan y se almacenan para más adelante. Cuando es el momento de realizar el trasplante, el paciente recibe altas dosis de acondicionamiento y obtiene sus propias células de vuelta.

Los trasplantes autólogos tienen el riesgo de efectos secundarios graves, pero estos riesgos son menores que los de los trasplantes alogénicos. Sin embargo, hay un mayor riesgo de recaída después de un trasplante autólogo. Esto puede ser debido a que las células devueltas al paciente pueden contener células de la enfermedad. Para las estadísticas que muestran los resultados de los trasplantes, ver los Resultados de Trasplante de MDS.

Nuevos Tratamientos con medicamentos

Una gran cantidad de investigación se está haciendo para encontrar mejores opciones de tratamiento para los pacientes con MDS. Muchos medicamentos nuevos se ha demostrado que llevan a una respuesta en algunos pacientes con MDS. Estos medicamentos ni han sido aprobados por la Adminiistración de Medicamentos y Alimentos de los EE.UU. (FDA por sus siglas en inglés) o se siguen estudiando en ensayos clínicos.

las tres medicinas aprobadas por la FDA son azacitidina (Vidaza ®), decitabina (Dacogen ®) y lenalidomida (Revlimid ®). (Los nombres dentro de los paréntesis son los nombres comerciales de estos medicamentos.) La Azacitidina y la decitabina están aprobados para el tratamiento de todo tipo de MDS, y la lenalidomida está aprobada unicamente para el tratamiento del tipo de MDS identificado como síndrome - 5q.

Para algunas de estas terapias, el objetivo es la remisión a largo plazo de la enfermedad y la supervivencia a largo plazo. Para muchos otros tratamientos, el objetivo es mejorar los conteos de sangre y aliviar los síntomas. El manejo de los síntomas y los problemas relacionados con la MDS puede ofrecer una mejor calidad de vida y una vida algo más larga que únicamente la atención de apoyo.

Si usted tiene MDS, hable con su médico acerca de los distintos medicamentos disponibles. Su médico puede ayudarle a determinar cual, si hay alguna, es una buena opciones para usted. Su médico también puede ayudarle a encontrar los ensayos clínicos de nuevos tratamientos que se ofrecen, si estos son apropiados para usted.

Tomar decisiones de tratamiento

Si se le diagnostica MDS, es importante hablar con un médico que tenga experiencia en el tratamiento de MDS. Pregunte sobre el tipo de MDS que tiene, sus factores de riesgo y opciones de tratamiento, y discuta sus propias metas de tratamiento. Hay una variedad de opciones de tratamiento disponibles, incluyendo los nuevos tratamientos que se están estudiando en ensayos clínicos. El mejor tratamiento para usted dependerá de su tipo de MDS, la calificación de riesgo, edad, estado general de salud y sus preferencias.

Planificación para una posible trasplante

Si un trasplante puede ser una opción de tratamiento para usted, su médico lo remitirá a un médico de trasplante para una consulta. Un médico de trasplante puede determinar si el trasplante es una buena opción de tratamiento para usted.

El NMDP y los lineamientos de la Sociedad Americana para el Trasplante de Médula y Sangre (ASBMT por sus siglas en inglés) recomiendan a un paciente que sea remitido a un médico de trasplante hacer una consulta basada en las calificaciones de riesgo del IPSS. La remisión se recomienda para los pacientes con calificaciones de riesgo intermedio-1, intermedio 2, o de alto riesgo. También se recomienda la remisión para cualquier paciente con una o más de estas pobres características de pronóstico:

Edad avanzada

Citopenias refractarias

Citogenéticas adversas

Transfusión dependiente

Un médico de trasplante también puede ayudar a determinar el mejor momento para un trasplante. Una consulta previa con un médico de trasplante permite a los médicos planificar el futuro, incluso si el trasplante no es su primera opción de tratamiento. El médico de trasplante puede iniciar la búsqueda de un donante compatible entre los familiares y Be The Match Registry de un donante no emparentado y las unidades de sangre de cordón umbilical. Iniciar temprano los primeros pasos de la búsqueda de un donante puede permitir un trasplante más rápido si lo necesita.

Información para compartir con su médico

La sección de Recursos Médicos de este sitio web incluye información para los médicos sobre el calendario y los resultados de los trasplantes de MDS, así como las referencias a artículos de revistas médicas relacionadas. Es posible que desee compartir parte de esta información con su médico.

Momento Recomendado para la Consulta de Trasplante

Resultados del trasplante por la Enfermedad & Estadio de la Enfermedad

Planificación Eficaz para Trasplante de Donante no Emparentado

Más información sobre MDS

Puede obtener más información sobre MDS de organizaciones de enfermedades específicas, tales como:

Anemia aplásica y la Fundación Internacional de MDS:

http://www.aamds.org

Sociedad de Leucemia y Linfoma:

http://www.leukemia-lymphoma.org/all_page?item_id=55442

Instituto Nacional del Cáncer - MDS (PDQ ®): Tratamiento:

http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/mielodisplásico

Sociedad Americana del Cáncer - ¿Cómo son tratados el MDS y el MDS / MPD? :

http://www.cancer.org/cancer/myelodysplasticsyndrome/index

Para otras organizaciones que ofrecen información y recursos, ver Organizaciones Que Pueden Ayudar: Un Directorio De Búsqueda.

editores que contribuyen

LeMaistre CF, MD, Hospital Metodista Southwest Texas, San Antonio, Texas

Willis Navarro, MD, Programa Nacional de Donantes de Médula, Minneapolis, Minnesota

Paul Shaughnessy, MD, Texas Transplant Institute, San Antonio, Texas

Anthony S. Stein, MD, City of Hope National Medical Center, Duarte, California

Programa Nacional de Donantes de Médula Ósea -

Encomendado para la administración a C.W. Bill Young Cell Transplantation Program, incluyendo Be The Match Registry®.

Copyright © 1996-2013 Programa Nacional de Donantes de Médula Ósea. Todos los derechos reservados