



# **Actualització en Anèmies**

## **VI Jornada d'Atenció Compartida en Oncologia i Hematologia**

### **Grup Clínic d'Oncologia i Hematologia**

#### **Àrea Integral de Salut Barcelona Esquerra**

## **Anèmia en les Síndromes Mielodisplàsiques**

**Meritxell Nomdedeu Fàbrega**  
**Hospital Plató**  
**Barcelona, 28 d'Abril de 2017**

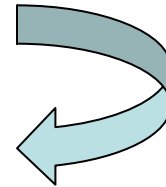
# Síndromes mielodisplàsiques – definició

Grup heterogeni de malalties de la cèl·lula mare hematopoietica

-moll d'òs normo o hiperce·l·lular

-citopènies en sang perifèrica

-increment de risc de transformació a leucèmia aguda



Hematopoiesi ineficaç

Curs clínic molt heterogeni → Índexs pronòstics

Únic tractament curatiu és el trasplantament al·logènic

# Síndromes mielodisplàsiques – etiologia



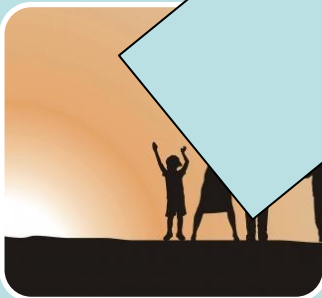
## Factors ambientals

- Substàncies químiques (benzè)
- Radiació



## Neoplàsies relacionades amb tractaments

- Quimioteràpic
- Radiació



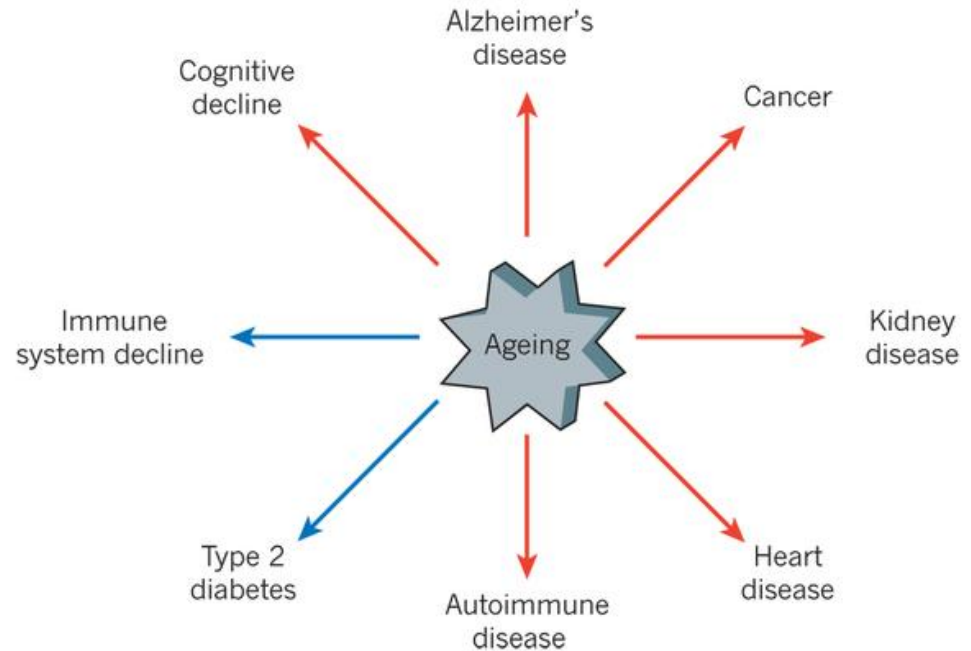
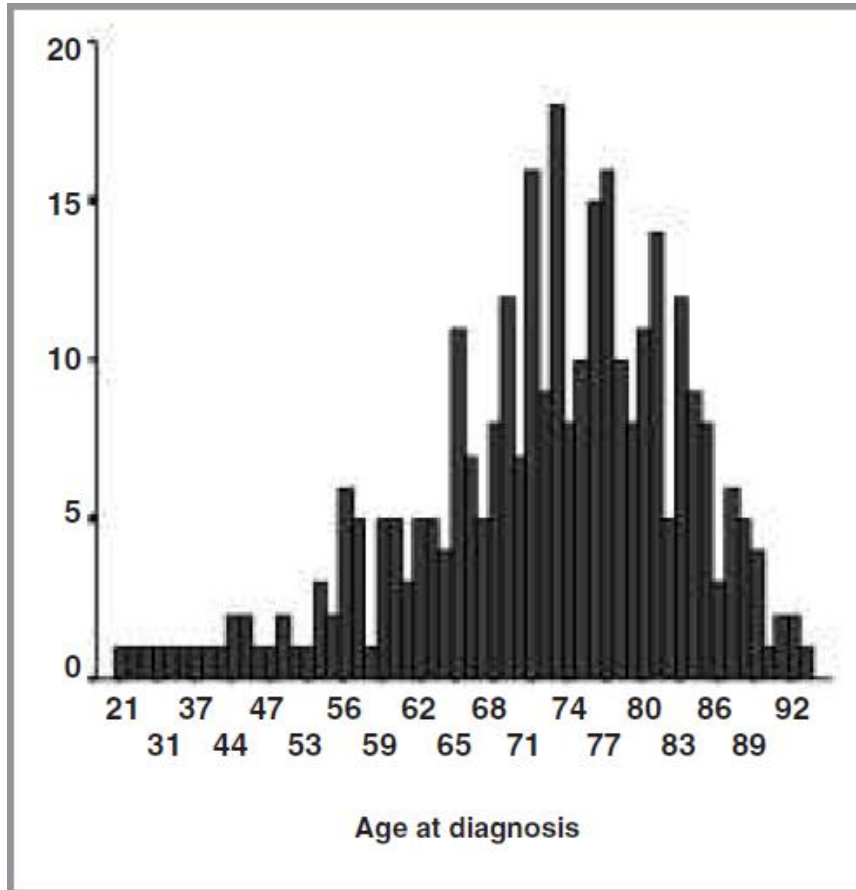
## Familiar

- Alteracions genètiques hereditades: trisomia 21, anèmia de Fanconi, Sd. Bloom, atàxia-telangiectàsia
- SMD familiars: associats a mutació de RUNX1, CEBPA, GATA2, etc. en línia germinal

Idiopàtiques

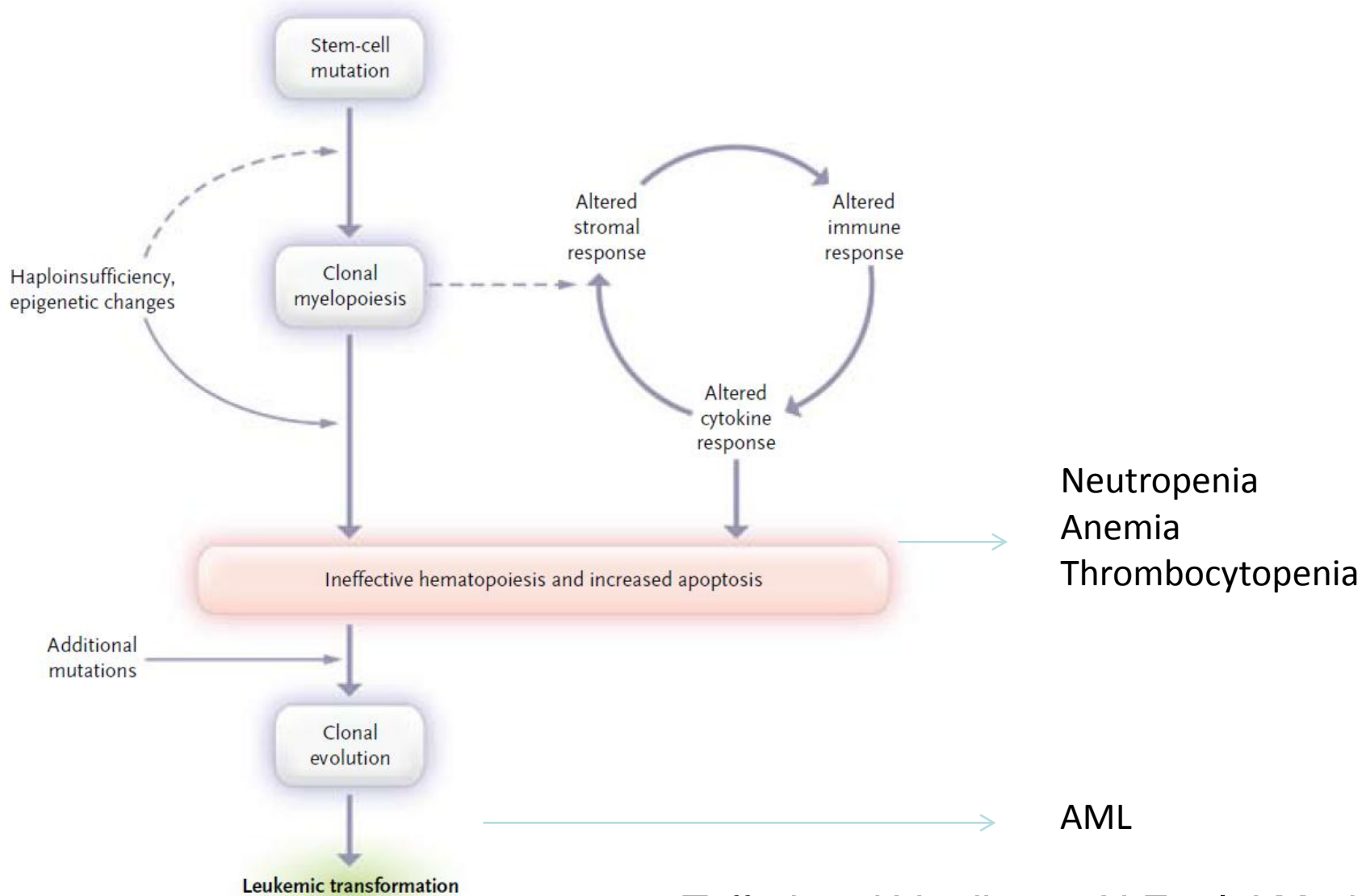
# Síndromes mielodisplàsiques – epidemiologia

Predomini de població d'edat avançada amb co-morbiditats



4-5casos/100000 persones/any

# Síndromes mielodisplàsiques – patogènesi



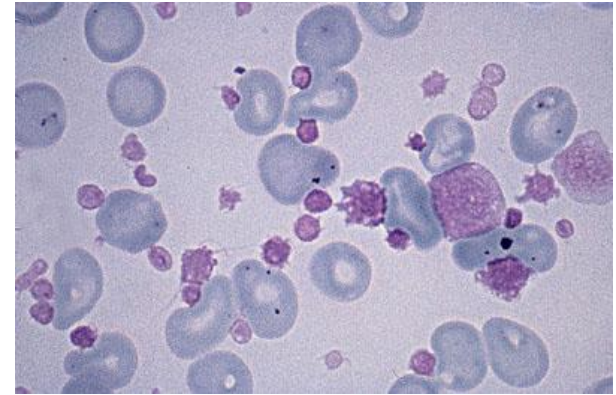
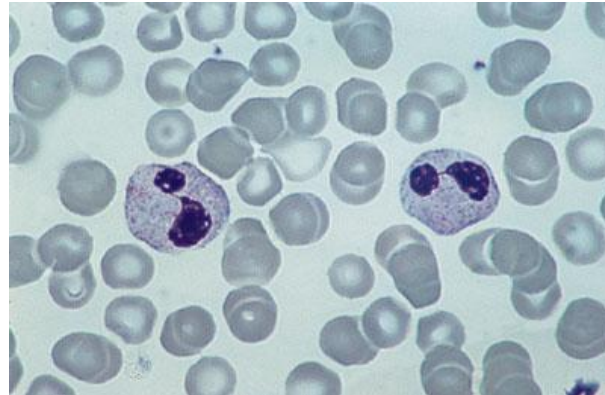
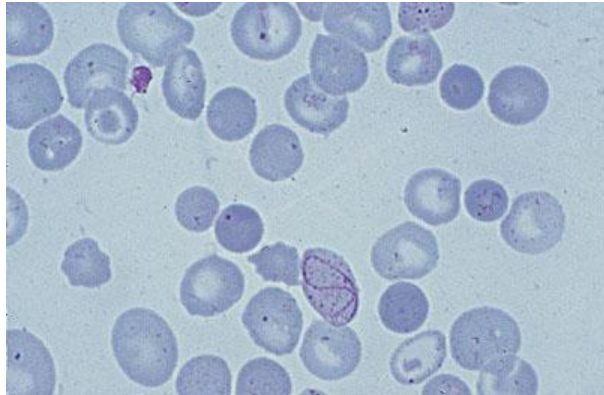
# Síndromes mielodisplàsiques – clínica

## Inespecífica

- Anèmia-fatiga
  - 87% de pacients tenen anèmia al diagnòstic
  - 90% desenvoluparan dependència de transfusió
- Neutropènia-infeccions
- Trombocitopènia-hemorràgies
- Alteracions immunològiques
  - Anèmia hemolítica autoimmune
  - Polimiàlgia reumàtica
  - Artritis seronegativa

# Sospita clínica de SMD

- Citopènia persistent
  - Hb <11 g/dL
  - Neutròfils <1,5x10<sup>9</sup>/L
  - Plaquetes <100x10<sup>9</sup>/L
- Macrocitosi
- Més d'una citopènia
- Canvis displàsics en sang perifèrica

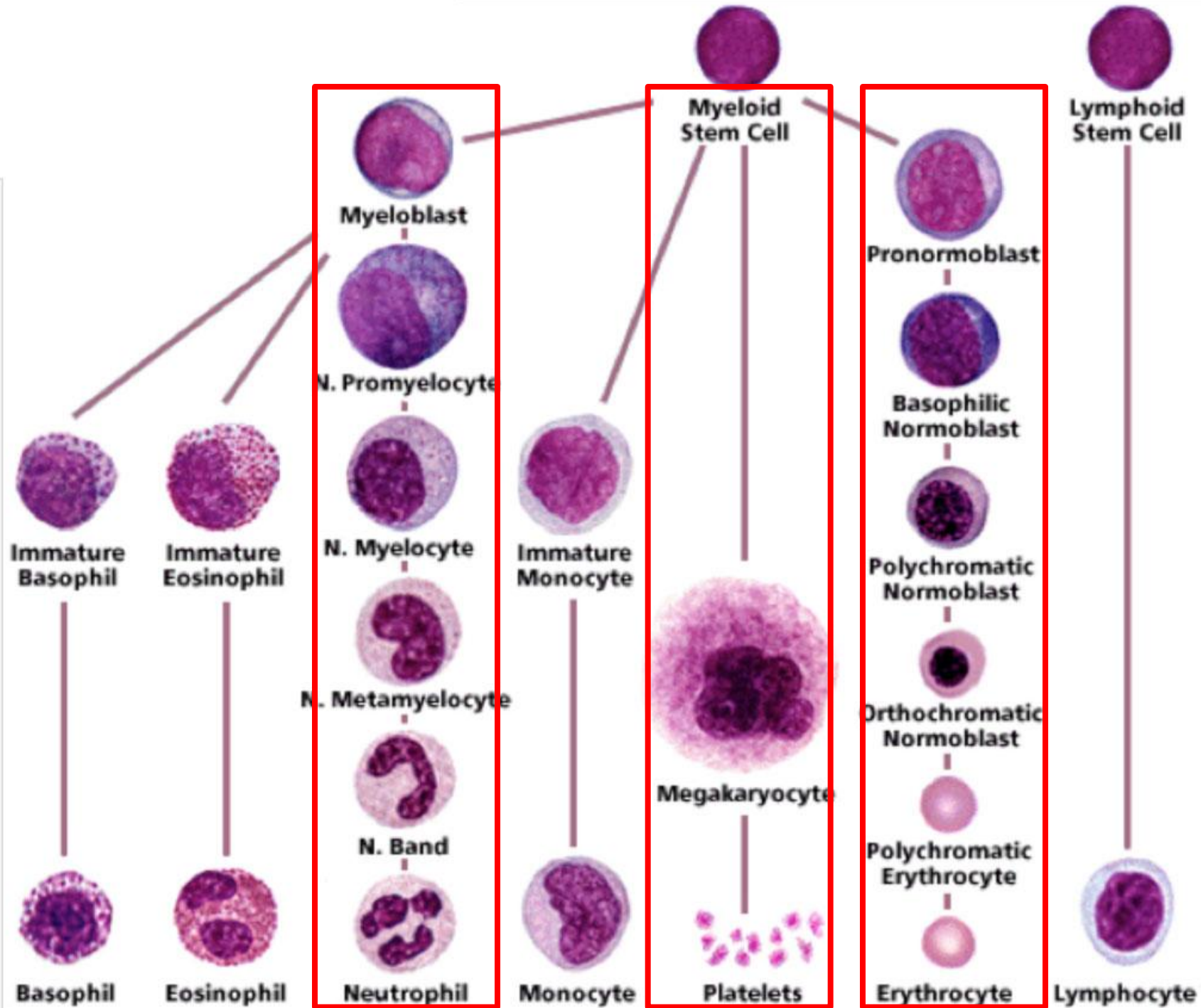


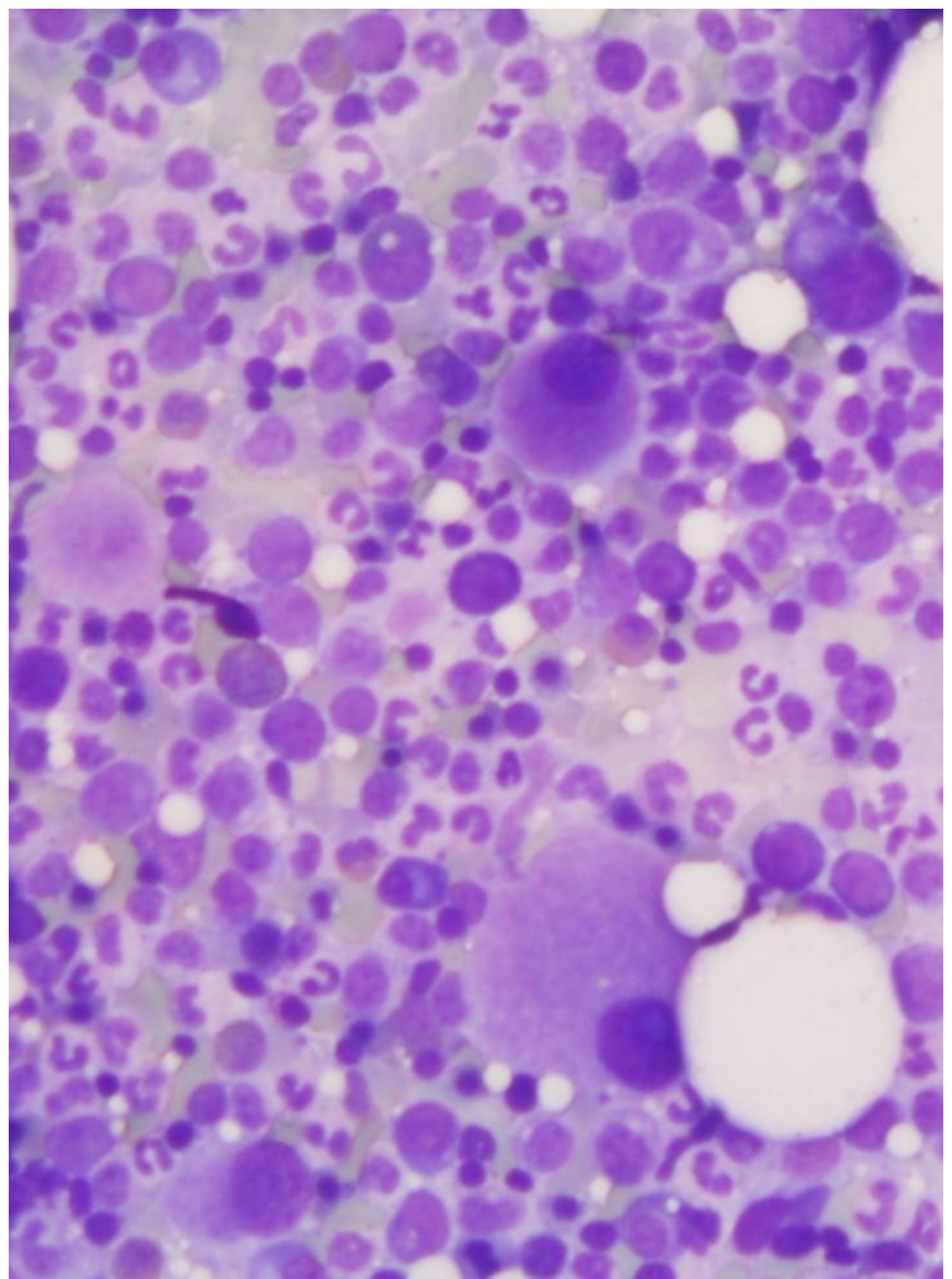
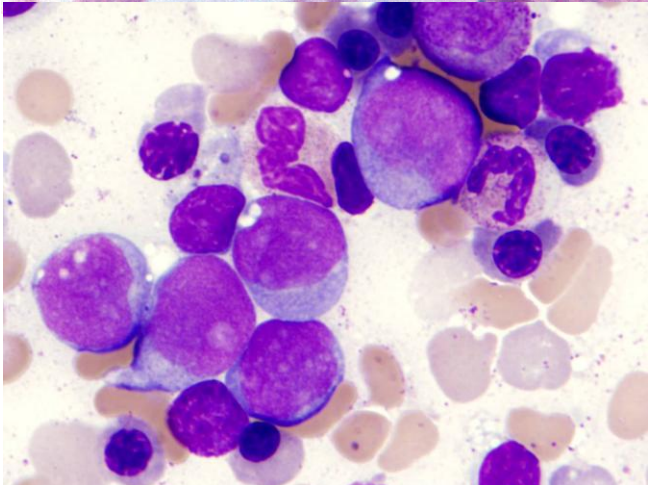
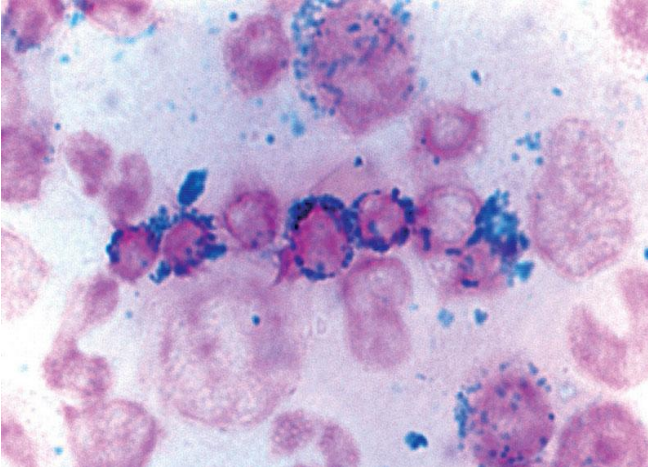
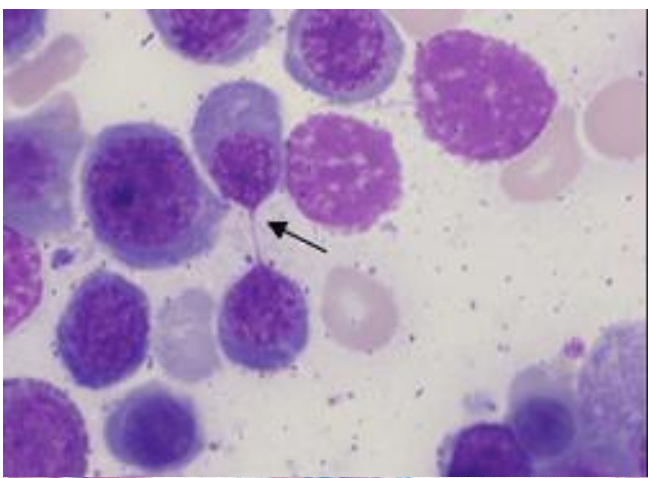
# Síndromes mielodisplàsiques – diagnòstic

*CITOPÈNIA* +

*Criteris essencialment morfològics*

- Tipus i grau de displasia en la sèrie mieloide
- Presència de sideroblastes en anell
- Percentatge de blasts a moll d'òs





Cortesía Dr. X. Calvo – Hospital del Mar

# Síndromes mielodisplàsiques – diagnòstic

*CITOPÈNIA +*

*Criteris essencialment morfològics*

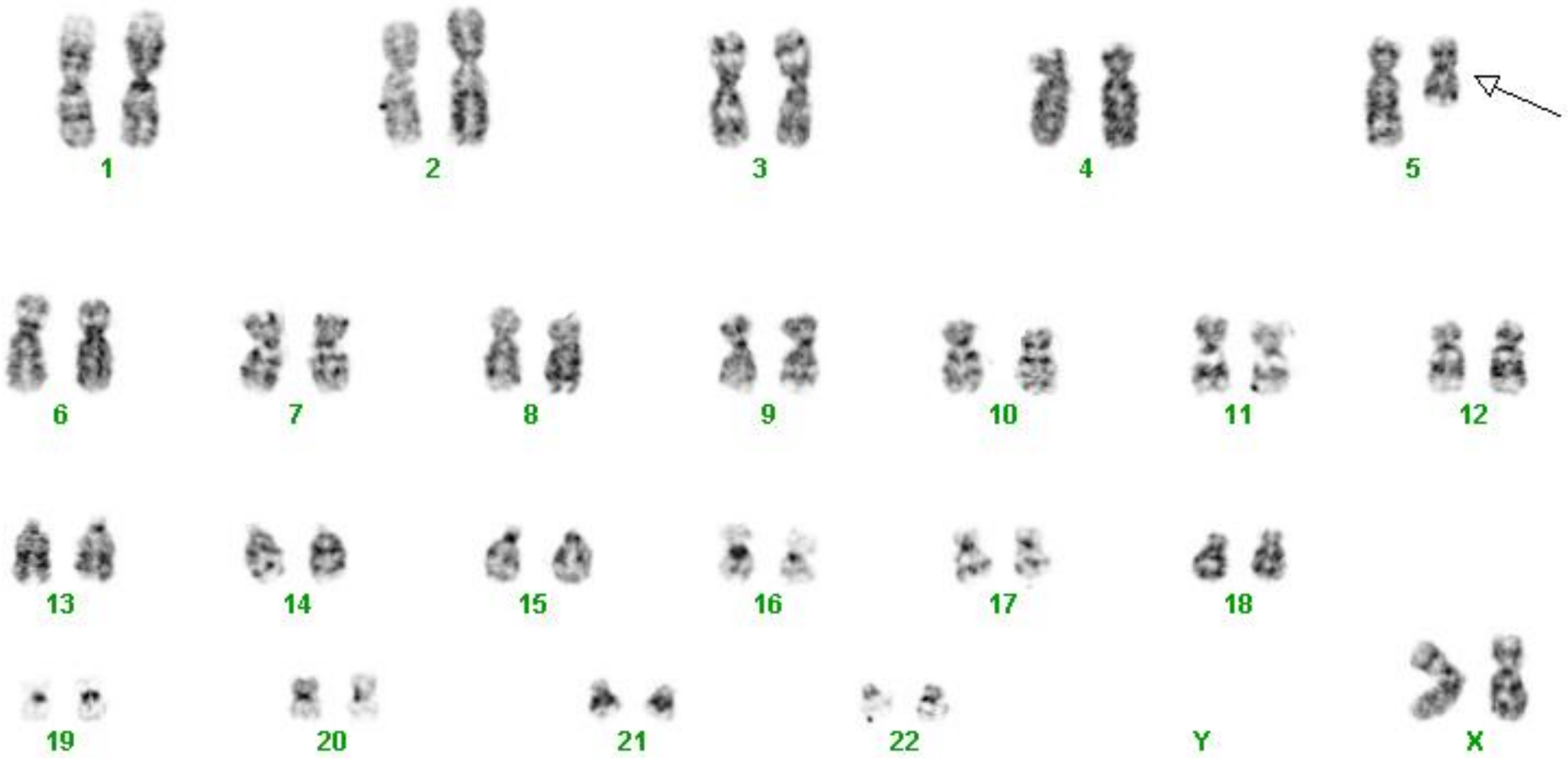
- Tipus i grau de displasia → **> 10% en  $\geq 1$  línia**
- Presència de sideroblastes en anell →  **$\geq 15\%$**
- Percentatge de blasts a moll d'òs →  **$\geq 5\%$  en MO**

# Síndromes mielodisplàsiques – diagnòstic

Alteracions citogenètiques en el 50% de pacients amb SMD

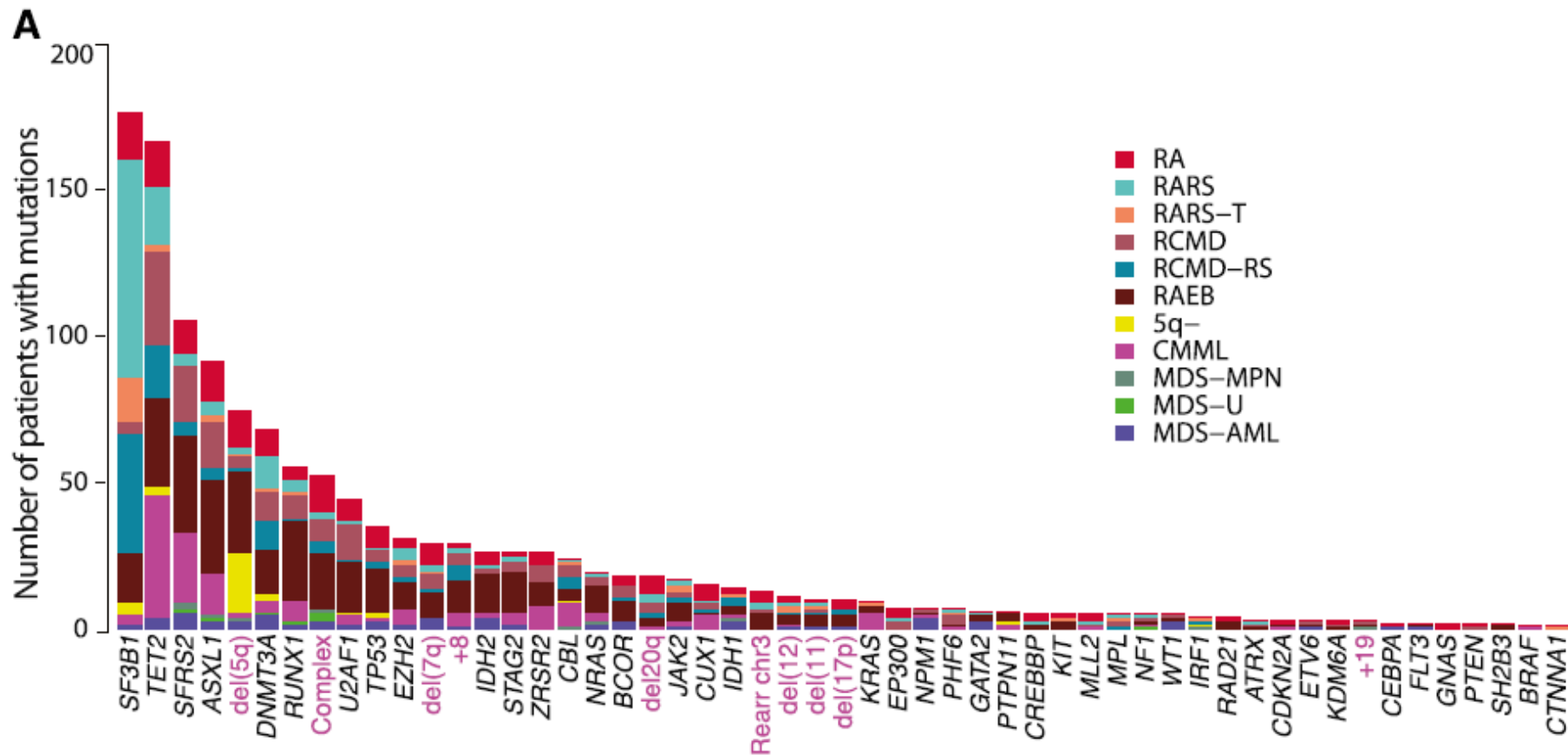
Alteracions no balancejades	Anomalies balancejades
-7 o del(7q)	t(11;16)(q23;p13.3)
-5 o del(5q)	t(3;21)(q26.2;q22.1)
Trisomia 8	t(1;3)(p36.3;q21.1)
del(20q)	t(2;11)(p21;q23)
-Y	inv(3)(q21q26.2)
i(17q) or t(17p)	t(6;9)(p23;q34)
-13 or del(13q)	
del(11q)	
del(12p) or t(12p)	
del(9q)	
idic(X)(q13)	

The presence of +8, -Y, or del(20q) is not considered to be MDS-defining in the absence of diagnostic morphologic features of MDS.



46, XX, del (5)(q22q33)

# Síndromes mielodisplàsiques – diagnòstic



# Diagnòstic diferencial

- Dèficit de factors maduratus
- Alcoholisme
- Cirrosi hepàtica
- Infecció per VIH
- Paludisme
- Intoxicació per metalls pesats (Pb, As, benzol)
- Fàrmacs (citostàtics, cloramfenicol, immunosupressors)
- Administració de G-CSF i/o Epo

# OMS 2008

Citopenia refractària displàsia unilínia

Anèmia refractària sideroblàstica

Citopènia refractària amb displàsia multilínia

amb sideroblastes en anell  
sense sideroblastes en anell

Anèmia refractària amb excés de blastes

- tipus 1 (5-9%)
- tipus 2 (10-19%)

SMD amb del·lecció aïllada de 5q

SMD no classificable

# OMS 2016

SMD amb displàsia unilínia

SMD amb sideroblastes en anell i displàsia unilínia

SMD amb sideroblastes en anell i displàsia multilínia

SMD amb displàsia multilínia

SMD amb excés de blastes

- tipus 1
- tipus 2

SMD amb del·lecció aïllada de 5q

SMD no classificable

SF3B1

Parameter	Categories and Associated Scores				
Cytogenetic risk group	Very good	Good	Intermediate	Poor	Very Poor
	0	1	2	3	4
Marrow blast proportion	≤2%	>2% to <5%	5% to 10%	>10%	
	0	1	2	3	
Hemoglobin	≥10 g/dL	8 to <10 g/dL	<8 g/dL		
	0	1	1.5		
Absolute neutrophil count	≥0.8 × 10 <sup>9</sup> /L	<0.8 × 10 <sup>9</sup> /L			
	0	0.5			
Platelet count	≥100 × 10 <sup>9</sup> /L	50 to <100 × 10 <sup>9</sup> /L	<50 × 10 <sup>9</sup> /L		
	0	0.5	1		

Possible range of summed scores: 0 to 10

## IPSS-R calculation

Risk Group	Points	% Patients (N = 7012; AML data on 6485)	Median Survival, y	Median Survival for Patients <60 Years	Time Until 25% of Patients Develop AML, y
Very low	0-1.5	19%	8.8	Not reached	Not reached
Low	2.0-3.0	38%	5.3	8.8	10.8
Intermediate	3.5-4.5	20%	3.0	5.2	3.2
High	5.0-6.0	13%	1.5	2.1	1.4
Very high	>6.0	10%	0.8	0.9	0.7

Using IPSS-R compared with IPSS:

- 27% of IPSS lower-risk "upstaged"
- 18% of IPSS higher-risk "downstaged"

**IPSS-R: survival estimates**

If all of the MDS patients diagnosed in the U.S. this year were represented as 100 people...

6 will undergo allogeneic transplant: 2 will be cured, 3 will relapse and die, 1 will die of a complication such as GVHD



12 will die of hemorrhage



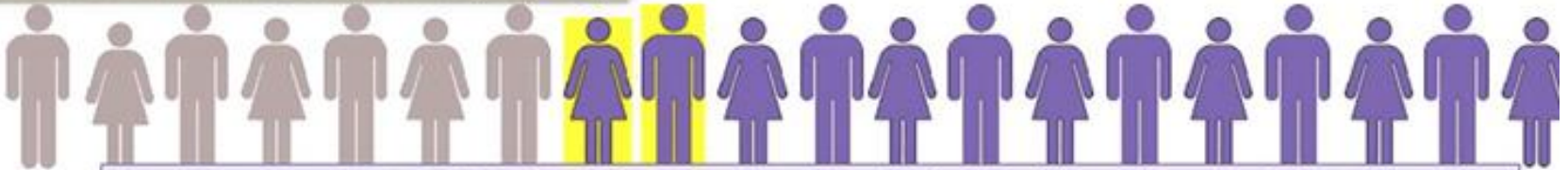
2 will die of iron overload?



20 will die of infection



7 will die of anemia-related complications (CVA, MI etc)



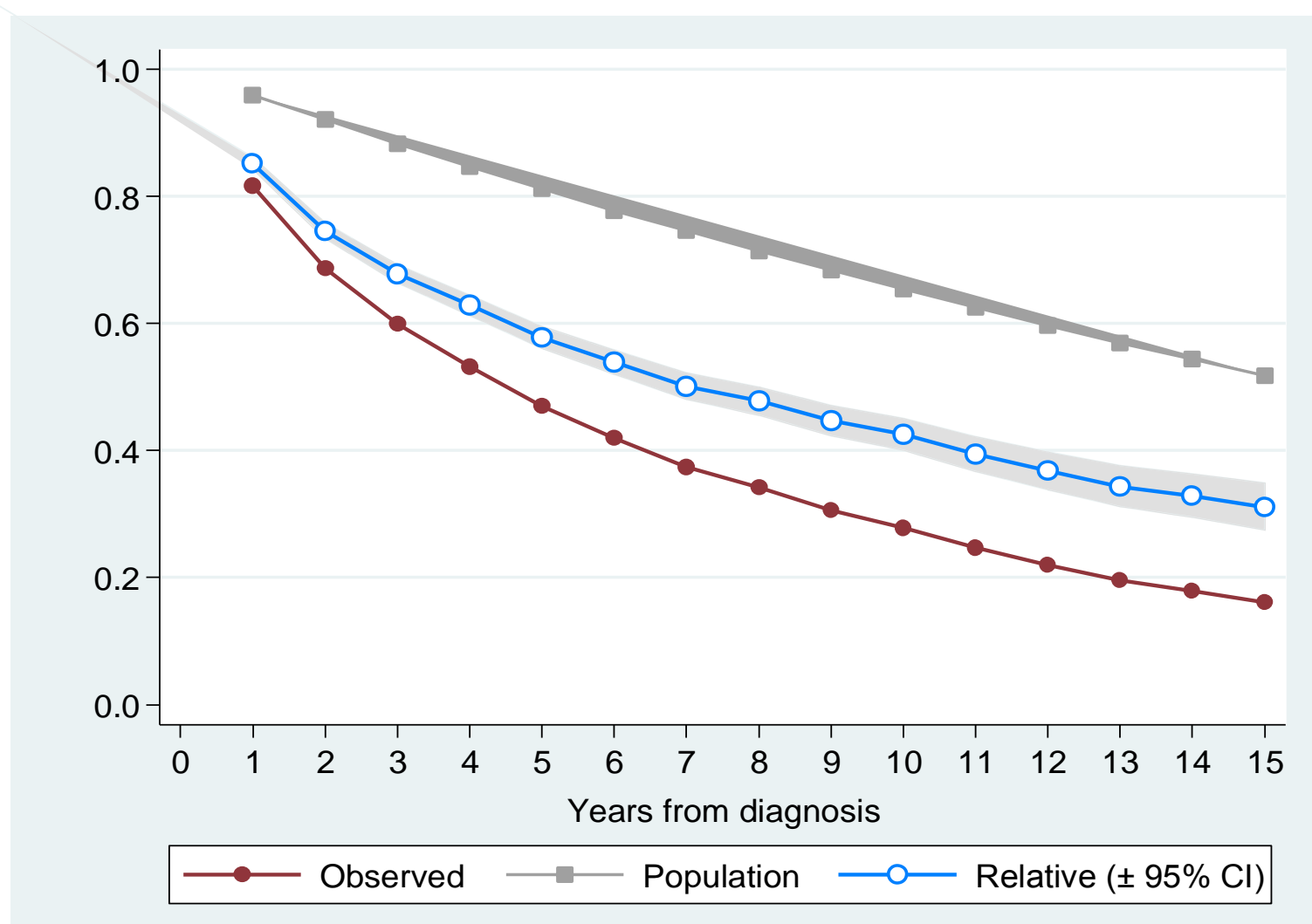
24 will progress to AML; of the subset who will receive intensive therapy followed by transplant, 2 will survive



29 will die of unrelated causes (e.g., geriatric conditions)



# Relative survival in the MDS series



## Mortality rate

Observed:	13%	36%	56%	74%	83%
Fraction of observed that is attributable to the MDS	0.74	0.77	0.77	0.79	0.81

# Síndromes mielodisplàsiques – tractament

- Estratificació IPSS-R
  - Baix risc (molt baix + baix + int)  
Tractament simptomàtic “no modificador de la malaltia”
  - Alt risc (alt i molt alt)  
Tractament modificador de la malaltia
- Valoració geriàtrica + índex de comorbiditat

# Síndromes mielodisplàsiques – tractament

## Tractament de SMD de risc baix

$\alpha$ -eritropoetina (+- G-CSF)

darbepoetina (+- G-CSF)

lenalidomida

transfusions

quelació

## Tractament de SMD de risc alt

alo-TPH (+-QT tipus LMA)

hipometilants → azacitidina

# Conclusions

- SMD = grup heterogeni de malalties
- Increment d'incidència en edat avançada
- Interacció amb comorbiditats
- Anèmia = presentació clínica més habitual
- Planteja diagnòstic diferencial ampli
- Tractament adaptat a:
  - Estratificació pronòstica
  - Comorbiditats
  - Valoració geriàtrica



**Moltes gràcies**



# Estudi d'anèmia en el pacient ancià

Motiu de consulta: Revaloració d'anèmia

Antecedents patològics: Ex-fumador, HTA, DM-2, Vasculopatia perifèrica amb claudicació intermitent, Dislipèmia.

Anèmia ferropènica 1 any d'evolució, havia rebut 3 dosis de ferrocarboximaltosa.

FGS: angiodisplàsia duodenal. FCS: diverticles.

Tractament habitual: gemfibrozilo, lamotrigina, simvastatina, adiro, metformina, amlodipino, enalapril, pentoxifilina, lorazepam, quetiapina

Malaltia actual: fatiga, limitació de la marxa per claudicació intermitent a 15 metres (franc empitjorament en els darrers 2 mesos). No alteració hàbit deposicional, no dolor epigàstric, no alteracions aspecte fempta, no hematúria. No cefalea ni dolor muscular.

Exploració física: pal·lidesa cutània i mucosa. Ben hidratat. Mucosa oral normal. No adenopaties perifèriques. ACC: rítmic, sense bufs. AR: MVC. Abd: tou, depressible, sense masses, no hepato ni esplenomegàlia. Polsos tibials posteriors i pedis abolits. Poplitis i femorals dèbils.

**GRAMA**ntaje y Fórmula Electrónico

HEMATOCRITO.....	<b>24,50</b>	↓	%
HEMOGLOBINA.....	<b>7,55</b>	↓	g/dL
HEMATÍES.....	<b>2.430.000</b>	↓	/μL
IDH.....	15,7		
VCM.....	100,82		fL
HCM.....	31,07		pg
CHCM.....	30,82		g/dL

PLAQUETAS.....	313.000		/μL
VPM.....	10,6		fL
IDP.....	19,5		

FÓRMULA LEUCOCITARIA

LEUCOCITOS.....	6.900,00		/μL
EOSINÓFILOS %.....	2,70		%
BASÓFILOS %.....	0,30		%
LINFOCITOS %.....	<b>13,50</b>	↓	%
MONOCITOS %.....	9,40		%
NEUTRÓFILOS TOTALES %.....	74,10		%
<i>SEGMENTADOS</i> %.....	<b>74,10</b>	↑	%
EOSINÓFILOS.....	186,30		/μL
BASÓFILOS.....	20,70		/μL
LINFOCITOS.....	931,50		/μL
MONOCITOS.....	648,60		/μL
NEUTRÓFILOS TOTALES.....	5.112,90		/μL
<i>SEGMENTADOS</i> .....	5.112,90		/μL

## RETICULOCITOS

Citofluorometria

VALOR RELATIVO.....	2,88	↑	%
VALOR ABSOLUTO.....	0,070		10E6/mm3

En absència d'anèmia  
25000-75000/ $\mu$ L

En presència d'anèmia

< 75000/ $\mu$ L -> anèmia hiporegenerativa

>100000/ $\mu$ L -> hemòlisi o resposta eritropoiètica adequada

75000-100000/ $\mu$ L-> interpretació segons dades clíniques  
incloent severitat de l'anèmia

Siderèmia 32 µg/dL

Ferritina 297 ng/mL

Saturació transferrina 11%

Table 2. Laboratory Tests for the Measurement of Iron Status in Adults.

Test	Iron Deficiency	Functional Iron Deficiency	Iron-Deficiency Anemia	IRIDA	Anemia of Chronic Diseases	Iron-Deficiency Anemia of Chronic Diseases	Normal Value
<b>Current</b>							
Iron — µmol/liter	Low	Low–normal	Low	Low	Low	Low	10–30
Transferrin saturation — %	≥16	Low– normal	<16*	<10	Low–normal	Low–normal	>16 to <45
Ferritin — µg/liter	<30†	Normal	<10	Variable	>100‡	<100‡	
Men							40–300
Women							20–200
Hemoglobin — g/dl	Normal	Normal	Low	Low	Low	Low	
Men							>13
Women							>12
Mean corpuscular volume — fl	Normal	Normal	<80	Very low	Low–normal	Low	80–95
Mean corpuscular hemoglobin — pg	Normal	Normal	<27	Very low	Low–normal	Low	27–34
<b>Proposed</b>							
sTFR — mg/liter§	High	High	High	High	Low–normal	Variable	Varies¶
sTFR/log ferritin index	NA	NA	>2	NA	<1	>2	Varies¶
Hepcidin	Low	Low	Very low	Normal–high	High	Normal–high	Varies¶
Zinc protoporphyrin**	Normal	High	High	High	High	High	Varies¶
Reticulocyte hemoglobin content — pg††	<25	<29	Low	Low	Low	Low	31.2±1.6
Perl's staining of bone marrow for iron	Negative	Variable	Negative	Positive	Strongly positive	Positive	Positive

Vitamina B12 → 145 pg/mL (normal 189-883)

Àcid fòlic → 3,2 ug/L (normal 2,8-19)

Creatinina 2,16 mg/dL

Paràmetres hepàtic normals

VSG 66 mm 1<sup>a</sup> hora

Proteïnes totals 63 g/L. No alteracions en proteinograma

Morfologia de sang perifèrica: anisocitosi. Sense altres alteracions morfològiques

# Estudi bàsic anèmia en el pacient ancià

Història clínica / exploració física

Hemograma amb recompte de reticulòcits

Factors maduratus

Vitamina B12

Àcid fòlic

Perfil ferro: siderèmia, transferrina, ferritina, IST (receptor soluble de la transferrina, TIBC)

Paràmetres hemòlisi

Bioquímica general amb funció renal, hepàtica, reactants de fase aguda , proteinograma

Morfologia de sang perifèrica

# Impressió

- 1) Dèficit de vitamina B12
- 2) Insuficiència renal → revisant analítiques prèvies:  
deteriorament progressiu de funció renal amb FG actualment  
al voltant de 30 mL/min.
- 3) Component de ferropènia ??? - antecedent anèmia  
ferropènica per angiodisplàsia

# Conducta

Inici de tractament substitutiu amb vitamina B12 (dieta carencial)

FGS: sense alteracions rellevants. No visualitza angiodisplàsia descrita prèviament

Sang oculta en fempta negativa

## Evolució:

Control als 2 mesos:

- Ha requerit 4 concentrats d'hematies
- Nivells de vitamina B12 normalitzats
- Disminució de ferritina fins a 110 ng/mL, IST 15%

# Impressió

- 1) Dèficit de vitamina B12 corregit → mantinc Vitamina B12  
1000 ug/72 hores
- 2) Anèmia secundària a IRC + dèficit funcional de ferro
- 3) Síndrome mielodisplàsica ??

# Conducta

-Aspirat de moll d'òs: aspirat ric, amb presència de les tres sèries hematopoètiques, amb relació mieloeritroide entorn a la unitat. Signes de diseritropoesi. 2% de blasts. No sideroblastes en anell. Ferro macrofàgic incrementat.

46,XY[20]

-Epo sèric: 52 U/L

-SMD amb displàsia unilínia ?? (anèmia refractària simple)

- Inici de tractament amb ferro ev + eritropoietina  $\alpha$  5000 U/set



Moltes gràcies



Àrea Integral  
de Salut  
Barcelona Esquerra