

**Departamento de Hemato-Oncología, División Clínica Hematológica IIHEMA “Mariano R. Castex”
Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires**

2 de mayo de 2019

Mastocitosis y SMD. Desafío diagnóstico y terapéutico

Paciente mujer de 61 años oriunda de Campana, derivada al IIHEMA en 29/12/2015 por anemia crónica.

- AP: anemia ferropénica por sangrados ginecológicos de 20 años de evolución tratada crónicamente con hierro que evolucionó con niveles elevados de ferritina y sobrecarga hepática de hierro por lo que se suspendió dicho tratamiento. Hipotiroidismo. Diarreas frecuentes por enfermedad inflamatoria intestinal. Artrosis

Ingreso al IIHEMA:

- Examen físico: palidez cutáneo-mucosa, sin adenomegalias ni visceromegalias.
- Laboratorio (17/02/16): Hto: 31,4%, VCM 101 fL, Hb: 10,7 g/dL, Reticulocitos 0,8%, leucocitos $6,6 \times 10^9/L$ (N 58% L 38% M 4%), plaquetas $329 \times 10^9/L$. Glucemia, ac. úrico, función renal y hepática normales. LDH 419 UI/L. VES 22 mm/1ª hora. Ferremia 118 ug/dl, transferrina 264 mg/dl, % saturación 36%, ferritina 630 ng/mL; haptoglobina 26 ng/mL (disminuida), ac fólico y vit B12 normales. PCD negativa.
- PAMO (abril 2016): normocelular R ME: 1/1, SE: maduración conservada, puentes intercitoplasmáticos e internucleares, asincronía madurativa. SG: maduración conservada, ausencia de blastos, elementos hipogranulares. MGC: 6 por campo, sin particularidades. Impresión: hiperplasia eritroide con signos displásicos en dicha serie.
- Cariotipo de MO: 46, XX (20).
- Anatomía patológica de MO: celularidad del 40% con presencia de todas las progenies y distribución regular. La situación topográfica de las progenies se halla levemente alterada debido a desorganización arquitectural. Serie roja con desorden topográfico, con presencia de nidos paratrabeculares, ocasional megaloblastosis y maduración asincrónica. Serie mielóide con desviación a la izquierda, completa maduración hacia elementos en banda y segmentados. Con CD34 2-3%. MGCs en número acorde a la celularidad, presentan formas típicas y otras pequeñas en vías de maduración. Trama fibrilar reticular muestra refuerzo sin llegar a conformar una MF1 (MFO-EUMNET). Perls++. **Diagnóstico: médula ósea con cambios dishematopoyéticos y marcado incremento numérico referido predominantemente a la serie eritroide.**
- Inmunomarcación de MO por CMF: 1% de células inmaduras comisionadas a estirpe mielóide. Población linfóide B policlonal. Anomalías en el patrón de maduración mielóide CD11b/CD13.
- Hemosiderina en MO: hierro en macrófagos +++, intraeritrocitario ++/+++. Sideroblastos anillados 22%.
- Clon HPN negativo.
- Ecografía abdominal: hígado con esteatosis leve. Bazo de tamaño conservado y parénquima homogéneo

Con diagnóstico de SMD de tipo anemia refractaria con sideroblastos en anillo inició tratamiento con EPOrh 10.000UI/s evolucionando con aumento de Hb de 1g/dL. Permaneció con niveles estables de Hb hasta junio 2017 en que presentó disminución de Hb a 9 g/dL y se aumentó EPO a 30.000 UI/s. La adherencia al tratamiento fue intermitente (tolerancia regular por parte de pte y provisión irregular por su cobertura de salud), en octubre de 2017 suspendió el tratamiento e interrumpió los controles en el IIHEMA por falta de cobertura.

Evolución posterior fuera del IIHEMA: Febrero 2018 presentó Hto de 14%, consultó a hematólogo local, recibió varias transfusiones de GR y 6 ciclos de Azacitidina (100 mg/día por 7 días cada 28 días). Evolucionó sin respuesta desarrollando pancitopenia por lo que es nuevamente derivada al IIHEMA.

Reingreso al IIHEMA en septiembre de 2018, en C6 D30 post azacitidina y habiendo recibido 12UGR.

Laboratorio: Hto 22%, Hb 7.4 g/dl (VCM88fL), anisocitosis, leucocitos 4×10^9 (N 45%, L55%), plaquetas 28×10^9 /L con macroplaquetas, reticulocitos 0.7%, VSG 65 mm (1 hora), LDH 285 UI/L, haptoglobina 123mg/dL, ferremia 197 ug/dl, ferritina 2.661 ng/mL, transferrina 157 mg/dl, % saturación 100%; vit B12 y ácido fólico normales. Hb libre en plasma ligeramente aumentada. Clon HPN, HAM y Sucrosa negativos.

Se indicó EPO 30.000 UI/s y transfusión según síntomas. Se realizó BMO post D60 de QT con Hto 25%, Hb 8,3 g/dl, leucocitos $5,3 \times 10^9$, plaquetas 42×10^9 /L

PAMO (14/11/2018): Cel 30%. RM/E 2:1BI 5% hipogranulares SM: PM: 4 %, Mi 10%, MT 7%, CS 25%. Ba 6%. Eo 2%. Total 54%. Macrocitosis, hipogranularidad. SE: PEB 3%, EB 2%, PO 19%; total: 24%. Maduración nuclear megaloblástica. L15%. PI 2%. Serie MGC: moderada cantidad de MGC a predominio de formas pequeñas decitoplasma escaso a moderado, núcleo hipolobulado tipomicromegacariocitos. Se observan macroplaquetas y trozos decitoplasma de MGCs sueltos. Conclusión: MO a 60 días de finalizado QT con azacitidina y bajotratamiento con EPO y filgrastim, levemente hipocelular para la edad, con maduración megalobástica, hipogranularidad y displasia MGC.

BMO (14/11/18): celularidad 30% con distribución levemente regular. La situación de las progenies se encuentra alterada debido a desorganización topográfica. SE presenta desorden topográfico, asincronía madurativa y cambios diseritropoyéticos. SM exhibe stop madurativo. CD 34: 5-6%. MGCs en número acorde a la celularidad, presencia de elementos pequeños e hipolobulados tipo micromegacariocitos de rasgos dismórficos. Un agregado linfoide centrotrabecular mixto de linfocitos B (CD 20⁺) y T (CD 3⁺) pequeños. **Con CD 117 y técnica de giemsa destaca la presencia de un agregado de células redondas y otros agrupados pequeños intersticiales y perivasculares de células fusiformes, de núcleos blandos regulares y nucléolo pequeño e incospicuo con moderada cantidad de citoplasma anfófilo a eosinófilo. Las mismas representan un 20% de la celularidad.** Trama fibrilar reticular muestra refuerzo con mayor incremento relacionado a áreas infiltrativas. Presenta frecuentes depósitos de hemosiderina (Perls +++). Diagnóstico: médula ósea con signos histológicos de mielodisplasia con exceso de blastos (MDS-EB- 1) y mastocitosis.

Cariotipo 46 XX

Inmunofenotipo de MO por CMF: 0,5% de células inmaduras comisionadas a estirpe mieloide. Serie mieloide con predominio de formas maduras, sugestivo de contaminación con sangre periférica.

Estudios de mastocitosis:

- Mutación en exón 17 del gen c-Kit (D816V) en SP Y MO: negativa
- Triptasa: 22,8 ug/L (VN hasta 11,4 ug/L)
- Expresión de CD25 y/o CD2 en MO: negativos

2da PAMO a 4 meses de suspendida la QT (17/1/2019): grumos presentes. Celularidad 40%. Relación M/E: 1/1. SG: BI 5%. PM 0%, Mi 6%, MT 6%, CS 23%, Eo 6%, Ba 2%. Total 43%. Macrocitosis. SE: PEB 1%, EB 6%, PO 33%. Total 40%. Hiperplásica, abundantes agrupamientos de P-O. Frecuentes PEB y EB en división. MGCs: 3-5 por campo, predominio de formas pequeñas de aspecto displásico. L: 15% sp. PI: 2% maduros.

Conclusión: MO con celularidad adecuada a la edad, con hiperplasia eritroide, maduración megalobástica, displasia MGC mayor 10% y frecuentes macrófagos.

Inició tratamiento para mastocitosis sistémica con hallazgos C (citopenias) con antagonistas H1 y H2 (hidroxicina 50 mg/día, ranitidina 300mg/día), omeprazol 20 mg/día y prednisona 20 mg/día. Al mes refirió disminución de los episodios de diarrea e insomnio y excitación psicomotriz atribuida a corticoides, con persistencia de las citopenias y requerimiento transfusional cada 20 días aproximadamente.

Ante negatividad de mutación en exón 17 del gen c-Kit (D816V) en enero de 2019 inició Imatinib 200 mg/día con reducción al mes a 100 mg por diarreas G2-3. Reinició 200 mg en marzo cumpliendo 3 meses en total. Evolucionó con

tricitopenia e igual requerimiento transfusional de GR. Se asoció eltrombopag 25 mg/d. El 15 de Abril desarrolló PCD positiva 4+ e Indirecta positiva impidiendo posteriores transfusiones. Parámetros de hemólisis negativos.

Motivo de presentación: Mastocitosis y SMD. Desafío diagnóstico y terapéutico

Médico residente: Dra. Fernández Maldonado, Selva

Médico responsable: Dra. Marcela Sarmiento