

ACTUALIZACIÓN EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD)

JOSÉ HÉCTOR RODRÍGUEZ,* IRMA DEL LUJÁN ACOSTA

Cátedra de Hematología, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario.

Resumen

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de desórdenes hematológicos clonales adquiridos, que afectan la célula madre hemocitopoyética y se caracterizan morfológica y clínicamente por: hematopoyesis ineficaz, progresiva citopenia periférica, displasia en uno o más linajes celulares, médula ósea (MO) hiper celular y displásica con porcentaje variable de blastos, en la mayoría de los casos y tendencia evolutiva a leucemia aguda. En 1982 el grupo Franco-Americano-Británico (FAB) de Hematología clasificó los SMD según criterios morfológicos en sangre periférica y médula ósea. Controversias y desacuerdos obligaron a la OMS en 1999 a hacer una revisión de la misma y propone la nueva clasificación. La OMS introduce la importancia no sólo de las características morfológicas, sino también la relevancia de la clínica, de la citogenética, el inmunofenotipo y la información biológica para poder definir las distintas entidades. La clasificación OMS se correlaciona mejor con el pronóstico, respuesta terapéutica y progresión a Leucemia Aguda que la clasificación FAB. Respecto al tratamiento la esperanza moderna, aparte del trasplante de médula ósea, lo constituye la terapia génica.

Palabras claves: mielodisplasias; síndromes; anemia refractaria; anemia sideroblástica

Abstract

The myelodysplastic syndrome (SMD) represents a heterogeneous group of acquired and clonal hematologic disorders which affect the hemocytopoietic Stem Cell. They are characterized morphologically and clinically by ineffective hematopoiesis, progressive peripheral cytopenia, dysplasia in one or more cellular lineages, hypercellular and dysplastic bone marrow with variable percentage of blasts, in most cases; and evolutionary trend to acuted leukaemia. The transformation process in MDS is a multistep process causing the accumulation of genetic lesions involving genes that govern the mechanisms of proliferation and differentiation of hematopoietic precursors. In 1982, the French-American-British Hematology group (FAB) classified the SMD according to morphologic criteria in peripheral blood and bone marrow. Controversies and disagreements forced the WHO in 1999 to review the classification and to propose a new one. The WHO classification system introduces the importance not only of the morphologic characteristics, but also the relevance of clinical and cytogenetic evaluation, and the use of the immunophenotype and the biological information to be able to define the different entities. The WHO classification correlates better with the prognosis, the therapeutic response, and the progression than the FAB classification. The International Prognostic Scoring System (IPSS) provides an improved method for evaluating prognosis in MDS. This classification system should prove useful for more precise design and analysis of therapeutic trials in this disease. With regard to treatment, present-day hope is placed in gene therapy. The development of new drugs directed against specific targets is the hope for the future.

Key words: myelodysplastic syndromes; refractory anemia; sideroblastic anemia

* Dirección postal: Mendoza 788, (2000) Rosario, SF, Argentina. Correo electrónico: hjrodriguez@arnet.com.ar

1- INTRODUCCIÓN

1-1 Definición

Los SMD constituyen un grupo heterogéneo de desórdenes hematológicos clonales adquiridos, que afectan la célula madre hemocitopoyética y se caracterizan morfológica y clínicamente por hematopoyesis ineficaz, progresiva citopenia periférica, displasia en uno o más linajes celulares, médula ósea (MO) hiper celular y displásica con porcentaje variable de blastos en la mayoría de los casos, y tendencia evolutiva a leucemia aguda (LA).

La alteración de las capacidades de proliferación de las células progenitoras hematopoyéticas provoca manifestaciones cualitativas (dishemopoyesis) y cuantitativas (citopenia/s). A pesar de existir discordancia de criterios con respecto a su nomenclatura se considera a los SMD como estadios distintos de hematopoyesis neoplásicas asociados con citopenias.

La displasia morfológica no es específica de los SMD, ya que pueden observarse en otras condiciones incluyendo la anemia megaloblástica, anemias hemolíticas, exposición a tóxicos tales como arsénico y alcohol, o posterior a terapia con citotóxicos o con factores de crecimiento hemocitopoyéticos.

Dado que la mayoría de los SMD cursan con anemia que no responde a ningún tratamiento, estas enfermedades fueron denominadas anemias refractarias (AR), y como en algunos casos al cabo de meses o años se transformaban en leucemias agudas, también se las denominó preleucemias o leucemia latente. A partir de 1970 se comenzó a usar el término "Síndrome Mielodisplásico".

1-2 SMD Primarios

La mayoría de los SMD son primarios e idiopáticos; no obstante se han descrito algunos casos de SMD familiares o congénitos

Es importante distinguir entre los SMD primarios o de novo; de los SMD secundarios: SMDs.

1-3 SMD Secundarios (SMDs)

Los SMDs se diferencian en varios aspectos de los SMD primarios, ya que se producen generalmente posteriores a tratamientos de enfermedades primarias malignas, en las que se utilizó quimioterapia o radioterapia. La aparición de la enfermedad puede ocurrir a partir del segundo y hasta los quince años posterior a la terapéutica con agentes alquilantes o terapia radiante.¹²

La morfología es sumamente displásica con elementos de difícil clasificación; frecuentemente son

médulas hipocelulares y con fibrosis. En un 90% de los casos las alteraciones citogenéticas comprometen a los cromosomas 7 y/o 5. Cuando ocurren después del tratamiento con inhibidores de topoisomerasa II, como epipodofilotoxinas y antraciclina el período de latencia es breve con rápida progresión a leucemia mieloblástica aguda (LMA) comprometiendo generalmente los cromosomas 11q23 o 21q22.

El empleo de la hidroxiurea puede causar delección del 17p, donde se ubica el gen supresor p53, y produce una disgranulopoyesis peculiar que combina pseudo Pelger-Hüet con pequeños granulocitos vacuolados.

1-4 SMD en la infancia

Aunque son poco frecuentes, representan el 10% de todas las hemopatías de la infancia, con predominio en el sexo masculino. Son más comunes en niños con enfermedades constitucionales como el síndrome de Down y la anemia de Fanconi,^{3,4} se presentan como formas blásticas, anemias refractarias con excesos de blastos (AREB) y anemias refractarias con excesos de blastos en transformación (AREB-T) con rápida evolución a leucemia aguda. Es frecuente la monosomía 7 como forma familiar,⁵ y también esta alteración se asocia a un trastorno mieloproliferativo atípico de leucemia mielomonocítica juvenil (JMML)^{6,7} con expresión anormal de los genes de la neurofibromatosis (NF1)⁸ y al tumor de Wills (WT1), presentando una inusual susceptibilidad a las infecciones y también rápida terminación a leucemia aguda. El pronóstico es algo más favorable que en los SMD de los adultos, probablemente porque se obtienen mejores resultados con tratamientos de trasplante alogénico.

2- HISTORIA

A principios del siglo XX comenzaron a informarse trastornos citopénicos refractarios al tratamiento.⁹

Probablemente en el año 1900 fue descrito como *Leukanämie* por Leube, quien describió una anemia macrocítica con progresión a leucemia aguda.

En 1942 se denominó con el término de *odo-leucemia*,¹⁰ palabra griega que significa umbral, para expresar que dichas patologías estaban en el umbral de la leucemia.

En 1949 otros autores usaron el término preleucemia para describir pacientes con anemia refractaria antes del desarrollo de leucemia mieloblástica aguda (LMA),¹¹ y en 1953 se amplió el concepto incluyendo citopenias de todas las estirpes.¹² Así a mediados de siglo

se aceptó la relación entre las citopenias adquiridas idiopáticas donde luego aparecería la LMA. Se crearon términos como “estado de anuncio de la leucemia”, “anemia refractaria”, “anemia sideroacréstica”, “anemia sideroblástica refractaria idiopática”, “pancitopenia con médula hiperplásica” y otros.^{13,14}

En 1975 y en París, en una conferencia sobre leucemias inclasificables se sugirió el término *displasia hemopoyética*, que luego pasaría a ser *mielodisplasia*, para este grupo de enfermedades.¹⁵

En 1976, el grupo Franco-Americano-Británico (FAB) llamó a estos desórdenes *síndromes mielodisplásicos*.

En 1982 este mismo grupo propuso la clasificación que –a pesar de las controversias que causó– fue utilizada por más de dos décadas.

En 1999, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una clasificación revisada de los SMD. Además se establecieron muchos sistemas de categorización para establecer el pronóstico de cada paciente. El más ampliamente utilizado de estos sistemas es el *International Prognostic Scoring System* (IPSS) propuesto por el *International MDS Risk Analysis Workshop*.

3- CLASIFICACIÓN

3-1 Clasificación FAB

El primer esquema de clasificación para los SMD que surgen *de novo* lo realizó el grupo FAB de Hematología en el año 1982.¹⁶

Para esta clasificación se tomaron en cuenta los siguientes puntos:

- Las características morfológicas en sangre periférica (SP) y en médula ósea (MO)
- La presencia y el número de blastos en SP y MO
- Los sideroblastos en anillos
- El número de monocitos en SP
- La presencia de bastones de Auer
- La evolución a leucemia aguda (LA).

AR: ANEMIA REFRACTARIA

Incidencia: 20-30%

Blastos en SP ausentes o menos del 1%

Blastos en MO menos del 5%

Sideroblastos en anillos menos del 15%

En casos raros evoluciona a leucemia aguda.

Neutropenia y/o plaquetopenia. Anemia con reticulocitos bajos.

MO hipercelular con marcadas alteraciones morfológicas.

ARSA: ANEMIA REFRACTARIA CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO

Incidencia del 15% o más.

Blastos en SP ídem anterior.

Blastos en MO menos del 5%

Sideroblastos en anillo mayor o igual al 15%

Evolución a LA menor al 10%. Morfología similar a la anterior.

AREB: ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESO DE BLASTOS

30% de incidencia.

Blastos en SP menos del 5%

Blastos en MO 5-20%

Sideroblastos anulares en cantidad variable

Evolución a LA frecuente.

AREB-T: ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESO DE BLASTOS EN TRANSFORMACIÓN.

5-20 % de incidencia

Blastos en SP más del 5%

Blastos en MO 21-29%

Sideroblastos cantidad variable

Evolución a LA en 60 % de los casos.

LMMoC: LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

10-20 % de incidencia

Blastos en SP menos del 5%

Blastos en MO menos del 20%

Monocitos en SP mayor a $1 \times 10^9/l$

Sideroblastos variables.

Frecuente transformación a LMA (leucemia mielomonocítica aguda: LAM4).

Esta clasificación resultó a veces clínicamente inconsistente, sobre todo con los límites del número de blastos en MO, los casos de SMD hipoplásicos, los SMD con fibrosis en MO y en la inclusión de LMMoC en el grupo, ya que muchos pacientes con LMMoC y recuentos de glóbulos blancos altos presentaban características clínicas y hematológicas de desórdenes mieloproliferativos.

Además se demostró que las entidades definidas por la FAB eran heterogéneas no sólo en términos del pronóstico sino también en sus características morfológicas. Por eso una nueva clasificación de las condiciones malignas hematológicas fue publicada por la OMS en el año 1999, en la *International Histological Classification of Tumors*.¹⁷

3-2 Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

En esta clasificación se tuvo en cuenta:

- Morfología citológica.
- Clínica del paciente
- Genética
- Inmunofenotipo
- Biología molecular

De esta manera se establecieron los siguientes grupos:

AR SIN SIDEROBLASTOS EN ANILLOS (FAB: AR)

Displasia de la serie roja solamente.

Blastos menos de 5% en MO

AR CON SIDEROBLASTOS EN ANILLOS (FAB: ARSA o AS)

Displasia de la serie roja solamente

Blastos menos de 5% en MO

Sideroblastos en anillo

CRDM: CITOPENIA REFRACTARIA CON DISPLASIA MULTILINAJE

CRDM constituye un grupo también equivalente a AR o ARSA del FAB, pero con presencia de displasia en 2 o 3 linajes celulares. Blastos menos del 5% en MO

AREB: ANEMIA REFACTARIA CON EXCESO DE BLASTOS

Constituido por un grupo de casos con presencia de 5 a 20% de blastos en MO.

Algunos autores discriminan entre AREB I, del 5 al 9% de blastos, y AREB II con 10-19 % de blastos en MO.

SÍNDROME 5 q-

Nuevo subgrupo caracterizado por diseritropoyesis con multinuclearidad eritroide, trombocitosis e hiperplasia de micromegacariocitos hipobulados (megacariocitos enanos). Generalmente son pacientes ancianos, en el 50% con anemia macrocítica refractaria de evolución lenta y benigna, con mínima tendencia a conversión leucémica. Las plaquetas están normales o elevadas y el 50% tiene esplenomegalia. Se caracterizan citogenéticamente por presentar pérdida de una porción del brazo largo del cromosoma 5 como única alteración cromosómica.^{18,19} Se han localizado regiones críticas en las bandas 5q31 a 5q33 con la delección proximal asociada a mutación espontánea y la región distal

con sucesos post tratamiento. Otros genes que se encuentran en la porción delecionada son los que codifican interleuquinas IL-3, IL4, IL5, IL 9,^{20,21} y el factor de crecimiento para granulocitos y monocitos: GM-CSF.

Un gen supresor tumoral podría encontrarse en 5q31 que es el segmento pequeño delecionado con más frecuencia en el síndrome 5q-.²² Los puntos de rotura asociados en 5q12 a 15, que a veces se suelen observar, son relativamente benignos; se asocian a conservación de los recuentos de granulocitos y plaquetas y reducción de las complicaciones infecciosas y hemorrágicas.

SMD INCLASIFICABLES

Han sido descriptos:

SMD hipocelular

SMD con mielofibrosis

SMD con eosinofilia anormal

SMD asociado con mastocitos

Quedaron excluidos de esta clasificación los **LMMoC**, debido a su heterogeneidad y su estrecha relación con los procesos mieloproliferativos. La OMS incluye a LMMoC, junto con la leucemia mieloide crónica atípica (LMCa) y las formas juveniles de LMMoC, LMMJ, en un nuevo grupo llamado Síndromes Mielodisplásicos / Síndromes Mieloproliferativos (SMD/SMP).

Algunos autores tienen en cuenta la concentración de monocitos y leucocitos en sangre periférica. Aquellos pacientes que presentan una modesta monocitosis (menor de $1,0 \times 10^9/l$), leucocitosis (menor a $13 \times 10^6/l$) y células displásicas en MO,²³ se clasifican como SMD/LMMoC; mientras que los que muestran una extrema leucocitosis con hematopoyesis extramedular, caracterizado por esplenomegalia, derrames serosos o infiltraciones en piel se llaman SMP / LMMoC.

No está claro si la fase displásica y la fase proliferativa pertenecen a una misma enfermedad o son entidades diferentes.

AREB-t: Esta entidad fue excluida de los SMD e incluida entre las leucemias agudas mieloblásticas (LAM) tipo M2 (con maduración), debido a que esta nueva clasificación establece que la presencia de más de 20% de blastos en MO es una leucemia aguda. Además las características biológicas y el tratamiento de AREB-t son similares a la de la LAM.

3-3 Otros esquemas de clasificación

Además de las dos clasificaciones antes descriptas,

se han propuesto muchos sistemas de pronósticos de puntaje, de los cuales el más conocido es el IPSS.

3-3-1 IPSS

El IPSS divide a los pacientes con SMD en cuatro categorías pronósticas, según el número de citopenias, las características citogenéticas y el porcentaje de blastos en MO.

- 1- Bajo riesgo: *Score* 0
- 2- Riesgo intermedio grado 1: *Score* 0,5-1
- 3- Riesgo intermedio grado 2: *Score* 1,5-2
- 4- Alto riesgo: *Score* > 2

Desafortunadamente este sistema no tiene en cuenta la importancia clínica de las severas neutropenias o plaquetopenias que determinan la necesidad de tratamiento terapéutico, ya que puede ocurrir que un paciente con 1.000 plaq/mm³ y 200 neutrófilos/μl pueda tener un *score* de 0,5 mientras que otro puede tener un *score* de 2 con neutrófilos y plaquetas normales. De este modo el primer paciente está en una situación clínica grave mientras que el otro no, a pesar de tener peor pronóstico. La dependencia a las transfusiones, que se asocia a mal pronóstico, es un factor que no es tenido en cuenta por el IPSS.

TABLA I. Clasificación IPSS. Pronósticos variables.

Grado	0	0,5	1	1,5	2
Variable Pronóstica					
% blastos en MO	<5	5-10	-	11-20	21-30
Cariotipo	bueno	intermedio	pobre	-	-
Citopenias	0/1	2-3	-	-	-

Referencias: (-) No aplicable; Bueno: cariotipo normal, -y, del(5q), del(20q); Pobre: cariotipo complejo: (≥3 anomalías) o anomalías del cromosoma 7, e Intermedio: cualquier otra anomalía.

3-4 Clasificación WHO basada en el sistema pronóstico de *scorificación*: WPSS (*Prognostic Scoring System*). Tabla II

Debido a las limitaciones que tiene el IPSS para predecir la supervivencia del paciente y la probabilidad de transformarse en LMA, el WPSS incorpora la

dependencia a las transfusiones, el cual se ha demostrado que es un factor muy importante en los pacientes con SMD. Junto con la clasificación de la OMS y los grupos de riesgo citogenético se separan a los pacientes en 4 grupos pronósticos diferentes.

TABLA II. Sistema de *Score* para Pronóstico.

Variables de pronóstico	Score (puntos)			
	0	1	2	3
Categoría OMS	AR, ARSA, 5q	CRDM, CRDM -RS	AREB-1	AREB-2
Cariotipo según IPSS	Bueno	Intermedio	Pobre	--
Requerimiento Transfusional	No	Sí	--	--

4- PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

Los SMD son enfermedades clonales, que surgen como consecuencia de un defecto adquirido del ADN de la célula madre hematopoyética. Los SMD aparecen sin causa obvia, aunque se postula que pueden ser los mismos agentes causales de las leucemias: radiaciones, sustancias tóxicas, benceno y quimioterapia. En la mayoría de los casos no se registran antecedentes de contacto con dichos agentes.

Esta mutación somática da como resultado una capacidad proliferativa normal o baja de estos precursores, alteración en su capacidad de maduración y potenciación patológica de la apoptosis de los progenitores.

Al principio coexisten el clon normal con el clon patológico, y luego la expansión de este último provoca el desplazamiento e inhibición de las células hematológicas normales, dando una hematopoyesis inefectiva.

Si una nueva injuria actúa sobre el clon patológico, puede dar lugar a una evolución clonal sin capacidad madurativa y con gran capacidad proliferativa, evolucionando a leucemia aguda terminal. Estos factores pueden ser otras anomalías genéticas o agresiones provocadas por tóxicos o mutágenos ambientales, que actuando por mecanismos varios (como activación de oncogenes, inactivación de genes supresores de tumores, defectos en la reparación del ADN, mutación de varios oncogenes como RAS y FMS, aumento de la expresión del gen WT1, metilación del p15, etc.) conducen a un curso más agresivo del SMD.²⁴ La gran variabilidad de estas alteraciones podría explicar las distintas presentaciones clínicas.

Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan anomalías cromosómicas, como 5q-, 7q-, monosomía del 7, trisomía del 8, pérdida del cromosoma Y, anomalías en 17p 11q23, del 12p y 20q-, siendo los cariotipos complejos con dos o más defectos los de pronóstico desfavorable. Estas alteraciones cromosómicas se encuentran más frecuentemente en los casos con mayor porcentaje de blastos en MO. Ninguna de estas anomalías está específicamente asociada a SMD, ya que pueden observarse en LAM y enfermedades mieloproliferativas. Sin embargo, la delección del cromosoma 5 en el brazo largo constituye una entidad definida citogenéticamente y con características bien definidas: síndrome 5q-.

Las traslocaciones específicamente asociadas a SMD son raras y esto refleja que es una entidad biológica con características diferentes a las LAM, ya que éstas se asocian a traslocaciones específicas con mucha frecuencia. En los casos que presentan la traslocación t

(14;18) se produce la sobreexpresión del gen bcl-2 dando como resultado una acentuada inhibición del proceso apoptótico.

La t (3;21) es una de las primeras anomalías citogenéticas recurrentes que ha sido descrita molecularmente en los SMD. La traslocación se produce entre el gen AML 1 localizado en el cromosoma 21 y MDS1-EVI 1 localizado en el cromosoma 3q26. El gen de fusión AML 1- MDS1/EVI-1 parece jugar un rol crítico en la desregulación de la hematopoyesis.

De las anomalías génicas con mayor implicancia en la génesis de los SMD se destacan las mutaciones puntuales de los protooncogenes de la familia N-ras por su activación y la inactivación de genes supresores, como el p53 y el p15, ya sea por mutaciones puntuales o por hipermetilación respectivamente.

Las mutaciones en los oncogenes N-ras, p53 y bcl-2 son algunas de las alteraciones más comunes implicadas en la génesis de estas patologías.

El equilibrio entre genes que favorecen la apoptosis—como el p53—y los que la interfieren—como el bcl-2—determina que se manifieste un cuadro más o menos agresivo.

La normalidad morfológica y funcional de la hematopoyesis requiere, entre otros requisitos, la normalidad de las células germinales. Si éstas resultan dañadas la hematopoyesis se altera traduciéndose en la presencia de alteraciones morfológicas cualitativas (dishe-mopoyesis morfológica) y cuantitativas variadas.

Diversos episodios moleculares confluyen en una hematopoyesis ineficaz, lo que es especialmente evidente en los SMD. El hecho paradójico de una gran riqueza celular medular acompañada de una pobreza periférica (citopenias), es atribuible en parte a una apoptosis incrementada. La apoptosis es un fenómeno biológico complejo que lleva indefectiblemente a la fragmentación nuclear, es decir a una muerte celular programada, que se constata no sólo en las células hematopoyéticas sino también en las del estroma, colaborando con el deterioro del microambiente, el desequilibrio en la producción de citocinas y el desarrollo alterado de las células germinales.

En las formas menos agresivas de SMD (AR y ARSA) se registra un aumento de la apoptosis en la médula ósea con una cierta contención de la proliferación blástica; por el contrario, en las formas más agresivas (AREB y AREB t), se registra una apoptosis disminuida, lo que favorece la acumulación de células blásticas y por ello su progresión a leucemia aguda. Se van conociendo cada vez más diversos elementos proapop-

tóticos como el antígeno definido por el anticuerpo monoclonal anti-FAS (CD95), diversas citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) y los interferones (IFN).²⁵

La proteína llamada apoptina, que induce apoptosis en las células tumorales pero no en células diploides normales, es otro mecanismo apoptótico independiente de la proteína p53, pero estimulada por la proteína bcl-2.

La gran esperanza es que todos estos conocimientos moleculares puedan ser en el futuro la base para el hallazgo de nuevas terapéuticas, como ocurrió con la leucemia mieloide crónica BCR/ABL positiva.

5- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS SMD

Se debe sospechar siempre un SMD en aquellos pacientes adultos, generalmente mayores de 50 años, que presentan una alteración en sangre periférica persistente o con un mínimo de evolución de 6 meses que no tenga una clara explicación clínica. Los SMDs se producen en edad variable, posterior a quimioterapia o radiaciones.

La presentación en niños es muy poco frecuente; generalmente se producen entre los 5 meses y 15 años.

La anomalía puede ser una simple pero evidente macrocitosis o una mono, bi, o tri citopenia acompañada de alguna alteración morfológica en una o más series.

La dishemopoyesis debe encontrarse, para ser valorable, en por lo menos el 10% de las células de cada serie. Su diagnóstico exige descartar mediante estudios de la sangre periférica, médula ósea y otros exámenes, la existencia de otras hemopatías que presenten estas anomalías, además de cualquier otro proceso o patología extrahepatológica, como una hepatopatía, nefropatía, déficit nutricional, carencia de vitamina B₁₂, ácido fólico o hierro, alcoholismo, intoxicación por metales pesados, arsénico, tratamiento citostático, infecciones víricas (HIV, parvovirus, herpesvirus, etc.), tratamiento con factores hematopoyéticos, o enfermedades autoinmunes.²⁶

Recientemente, el *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendó que la evaluación inicial mínima para los pacientes con sospecha clínica de tener SMD incluya una historia completa y un examen físico, hemograma completo con diferencial de leucocitos, recuento de reticulocitos, aspirado de médula ósea, biopsia con tinción de hierro, estudios citogenéticos, niveles de eritropoyetina y estudio de hierro plasmático.

5-1 Incidencia

La edad promedio de aparición son los 70 años; es poco frecuente antes de los 50 años, excepto en los casos precedidos por irradiación o quimioterapia (SMD

secundario). A pesar de todo, cada vez es más frecuente el diagnóstico en personas más jóvenes e incluso en niños. Los varones resultan afectados 1,5-2 veces más que las mujeres, y se cree que esto se debe al mayor contacto con estímulos ambientales.²⁷ Sin embargo, el síndrome 5q- predomina en las mujeres.

La incidencia total es de 3-12 casos cada millón de personas por año, y no hay argumentos para decir que los casos aumenten, sino que cada vez se realiza mejor el diagnóstico en las personas mayores.²⁸

5-2 Signos y Síntomas

El cuadro clínico es inespecífico y muy heterogéneo. Un 50 % de los pacientes suele ser asintomático y en otros los síntomas van apareciendo paralelos a la presentación gradual de la anemia. Si la anemia es muy intensa pueden presentar signos y síntomas secundarios a la misma como palidez, fatiga, cansancio, astenia, pérdida de peso, pérdida de la sensación de bienestar y disnea de esfuerzo, etc.²⁹

Algunos suelen presentar infecciones relacionadas con la granulocitopenia o fenómenos hemorrágicos por la trombocitopenia. Otros tienen como síntomas iniciales artralgias.³⁰ La evolución dependerá del estadio de la enfermedad y el comportamiento del clon neoplásico directamente asociado al número de células blásticas presentes.

Al examen físico se puede hallar bazo palpable (20%) y hepatomegalia (10%); las adenopatías son inusuales. El SMD con MO hipocelular (que son los menos frecuentes) puede ser difícil de diferenciar de la anemia aplásica o de una médula post tratamiento de tumores (SMDs).

6- ALTERACIONES PLASMÁTICAS

Los niveles de hierro sérico y ferritina pueden estar elevados. Las concentraciones de lactato dehidrogenasa (LDH) y ácido úrico pueden aumentar como consecuencia de una hematomopoyesis ineficaz por la alta tasa de mortalidad de los precursores en maduración de la médula. La gammapatía monoclonal, la hipergammaglobulinemia policlonal y la hipogammaglobulinemia suelen verse con frecuencia.^{31,32}

7- CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS DE LOS SMD

7-1 La observación de las alteraciones morfológicas de los elementos figurados sanguíneos en SP y MO es uno de los parámetros fundamentales para la identificación y clasificación de los SMD.

7-1-1 Alteraciones eritrocitarias

7-1-1-2 Signos de diseritropoyesis (Tabla III)

SP: el 85-90% de los pacientes presenta anemia al momento del diagnóstico con valores de Hb variable (9-10 g/dl).

La morfología de serie roja suele ser normocítica, normocrómica, y en algunos casos macrocítica con volumen corpuscular medio (VCM) aumentado (>100 fl). Algunos pacientes tienen sólo una leve anisocitosis, mientras que en otros puede ser moderada y acompañada de poiquilocitosis variable de leve a marcada (Fig. 1a), con presencia de células ovales, elípticas, esféricas, fragmentadas o en forma de lágrima (dacriocitos). En los eritrocitos se puede observar inclusiones como punteado basófilo, punteado azurófilo y anillos de Cabot. Es frecuente la presencia de elementos nucleados de serie roja con cambios megaloblásticos: eritroblastos megaloblásticos (aumento de tamaño y/o cromatina más abierta y en grumos), o alteraciones diseritropoyéticas (núcleo fragmentado o trebolado).

Los recuentos de reticulocitos suelen ser bajos para el grado de anemia.

En muchos SMD se ha observado aumento de la proporción de hemoglobina F eritrocitaria y alteraciones de la actividad enzimática de algunas enzimas como déficit adquirido de piruvatoquinasa e hiperactividad de glucosa 6-fosfato deshidrogenada.

MO: la hiperplasia eritroide es una característica de los SMD, con aumento de proeritroblastos, de tamaño variable (grandes o pequeños).

Es frecuente la megaloblastosis, con megaloblastos de gran tamaño, asincronía de maduración núcleo-citoplasmática, fragmentación del núcleo y restos nucleares en el citoplasma. Suelen presentar grandes cambios displásicos, como fragmentación nuclear, binuclearidad, multinuclearidad, lobulación (Fig. 2), eritroblastos punteados o con escasa hemoglobinización, cuerpos de Howell-Jolly, puentes internucleares y grandes mitosis con características anómalas.

Los precursores eritroides con depósitos de hierro en las mitocondrias, se denominan sideroblastos y se observan con un punteado granular negro en el citoplasma. Normalmente el 20-50% de los eritroblastos presentan menos de 5 gránulos. La presencia de mayor cantidad de sideroblastos y de gránulos es patológico. En las ARSA se observan eritroblastos con gránulos que se distribuyen en forma de corona completa alrededor del núcleo o que cubren más del 1/3 del anillo circunuclear. Estos eritroblastos se denominan “sideroblastos

en anillo”. Se visualizan mediante la reacción de Perls, por el azul de Prusia. Están aumentados en todos los SMD pero particularmente en la anemia sideroblástica (AS).

A menudo se observa aumento de los depósitos de hierro en los macrófagos.

Algunos observadores consideran que en aquellos que poseen los sideroblastos con aumento de la ferritina citoplasmática (siderosomas) es más frecuente la transformación leucémica que los que tienen sideroblastos en anillo.

Los sideroblastos en anillo son muy poco frecuentes, o se observan en muy baja proporción en otros síndromes mieloides clonales, a diferencia de lo que ocurre en la AS adquirida.

TABLA III. SMD: Alteraciones eritrocitarias en sangre periférica y médula ósea.

SP:	Anemia (90%) Normocítica, normocrómica Macrocítica Moderada anisocitosis y poiquilocitosis Nucleados de serie roja con cambios megaloblásticos o diseritropoyéticos Punteado basófilo
MO:	Hiperplasia eritroide Megaloblastosis Cambios displásicos: bionuclearidad, multinuclearidad Lobulación y fragmentación nuclear Cuerpos de Howell-Jolly Puentes internucleares Sideroblastos en anillo

7.1.2 ALTERACIONES LEUCOCITARIAS

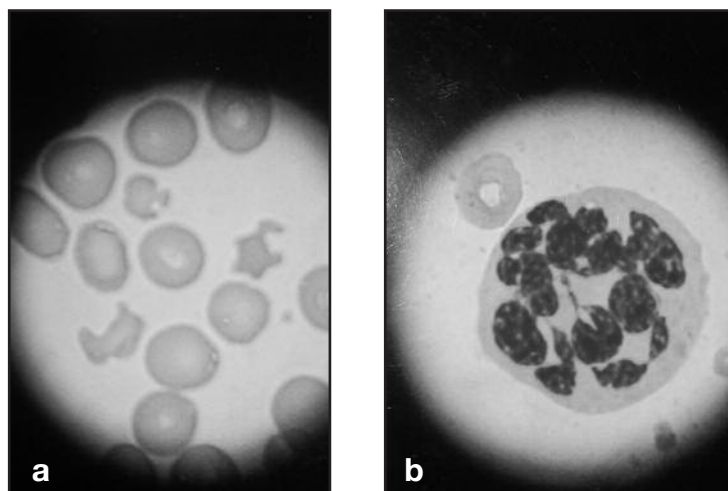
7.1.2.1 Signos de disgranulopoyesis (Tabla IV)

SP: generalmente los pacientes con SMD presentan leucopenia con neutropenia en el 50% de los casos al momento del diagnóstico. La proporción de monocitos a menudo está aumentada y por sí sola puede ser la manifestación dominante durante meses o años.

Es muy común que los neutrófilos sean hipogranulados, hiposegmentados (anomalía de Pelger-Hüet adquirida).

Presentan una cromatina muy condensada y núcleos uni o bilobulados con forma de anteojos de montar. En algunos casos los núcleos se observan en forma de anillo, semejante a los granulocitos murinos. En muchos SMD los granulocitos carecen de gránulos citoplasmáticos (neutrófilos degranulados).

Figura 1. a) SP: Morfología de serie roja; b) MO: Macropolicitos.



La actividad de la fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL) de los neutrófilos suele estar disminuida, como así también el contenido de mieloperoxidasa (MPO), lo que conlleva a un deterioro de la capacidad quimiotáctica, fagocítica, bactericida y de adhesión de los mismos.

La expresión de antígenos de superficie normales de neutrófilos y monocitos está disminuida y a veces pueden aparecer expresiones anormales de los mismos. Puede haber células con características nucleares y citoplasmáticas sugerentes de híbridos entre líneas mieloide y monocítica, lo que se puede poner en evidencia con la reacción citoquímica de “esterasa doble”, pues los granulocitos reaccionan con la cloroacetato esterasa y los monocitos con la alfa-naftil acetato esterasa.

TABLA IV. SMD: Alteraciones granulocíticas en sangre periférica y médula ósea.

SP: Leucopenia (50%)
 Neutropenia
 Hiposegmentación; anomalía de Pelger-Hüet
 Núcleos en anillo
 Gránulos citoplasmáticos disminuidos o ausentes
 MPO y FAL disminuidos
 Deterioro de quimiotaxis, adhesión, fagocitosis y capacidad microbicida
 Monocitosis
 Blastos (con o sin bastones de Auer)

MO: Hiperplasia granulocítica
 Promielocitos hipo o hipergranulares
 Anomalías nucleares
 Aumento de monocitos
 Aumento de blastos

A menudo aparecen blastos, elementos inmaduros con o sin bastones de Auer y en cantidades variables dependiendo de la entidad de que se trate, pero que no superan el 20% de la celularidad en SP.

MO: es frecuente la hiperplasia granulocítica con elementos hiper o hipogranulares, evidenciables sobre todo en los promielocitos, que también pueden estar aumentados en número. Se observan “baso eosinófilos”, es decir, eosinófilos con algunas granulaciones basófilas. Estos elementos suelen aparecer además en los síndromes mieloproliferativos y nos están indicando una enfermedad primaria de la MO. La presencia de células blásticas en cantidades variables no supera el 20% del total de las células de MO. Según la OMS un porcentaje igual o mayor a 20 obliga a clasificar la entidad como leucemia aguda.

La biopsia de médula ósea puede mostrar precursores inmaduros de localización anormal (ALIP), que son acúmulos de células mieloides inmaduras situadas en el centro, en lugares subyacentes al endostio.

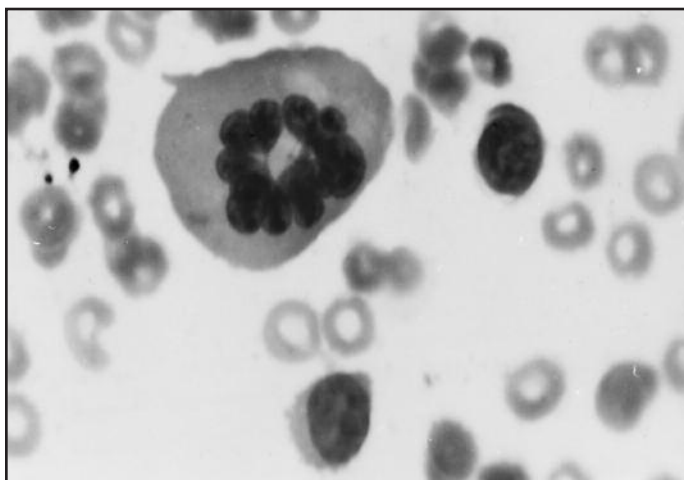
Los monocitos también pueden estar aumentados en número dependiendo de la entidad que se trate.

A veces se observa un refuerzo en la granulación de los promielocitos y se pueden dar anomalías nucleares como conglomerados de cromatina, núcleos en anillo y gemación nuclear (Fig. 1b).

7.1.3. ALTERACIONES PLAQUETARIAS

7.1.3.1 Signos de dismegacariocitopenia (Tabla V)

SP: aproximadamente el 50% de los pacientes pueden tener una trombocitopenia leve a moderada al diagnóstico. Algunos presentan trombocitosis leve.

Figura 2. MO: Signos de diseritropoyesis.

Es frecuente observar anisoplaquetosis con plaquetas anormalmente grandes (gigantes) y dismórficas: agranulares o hipergranulares, con mala granulación o gránulos centrales grandes, fusionados y presencia de grandes espacios vacíos, lo que le confiere el aspecto “de queso *gruyère*”.

En consecuencia, la funcionalidad de las plaquetas es a menudo anormal, pudiendo contribuir a un tiempo de sangría prolongado, con facilidad para la formación de hematomas y hemorragias exageradas. También puede estar disminuida la agregación plaquetaria, lo que se evidencia en la respuesta al colágeno o a la epinefrina.

MO: los SMD presentan megacariocitos en cantidades normales, aumentados o disminuidos, pudiéndose distribuir lateralmente respecto a su localización parasinusoidal habitual. Muchos de ellos son displásicos con multinuclearidad, marginación de la basofilia y gemación con basofilia que suelen ser no plaquetogénicos.

También aparecen las formas no lobuladas, mononucleares, muy frecuentes en el “síndrome 5q-”.

Otra característica común, pero no patognomónica de los SMD, son los “megacariocitos enanos” o micromegacariocitos.

Se observa un aumento mayor a 10% de megacariocitos atípicos con las anomalías funcionales antes descritas.

El síndrome 5q- se asocia a macrocitosis, anemia, número de plaquetas normal o elevado y megacariocitos hipolobulados. Esta anomalía citogenética es de muy buen pronóstico.

Como las anomalías displásicas no son exclusivas de estas entidades y pueden presentarse en déficit de vitamina B₁₂ y folatos, o por la acción de sustancias

citotóxicas medulares; en mielofibrosis y en leucemias agudas, es necesario recurrir a los estudios citogenéticos y de biología molecular.

TABLA V. SMD: Alteraciones plaquetarias en sangre periférica y médula ósea.

SP: Trombocitopenia (50%)
Plaquetas gigantes (agranulares o hipergranulares)

MO: Megariocitos aumentados o disminuidos
Micromegacariocitos (megacariocitos enanos)
Múltiples núcleos pequeños
Grandes formas mononucleares
Alteraciones funcionales de las plaquetas, como tiempo de sangría alargado y agregación plaquetaria disminuida.

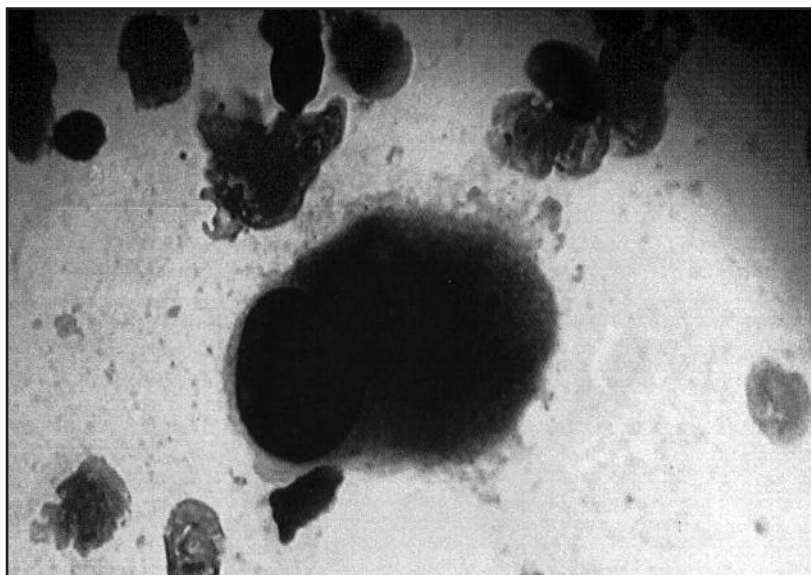
7-2 CONCLUSIÓN ACERCA DE LA MORFOLOGÍA DE LOS SMD

Si bien todas las alteraciones morfológicas descritas son de fundamental ayuda para el diagnóstico, ninguna es específica y concluyente. Quizás una de las más significativas es la presencia concomitante de los “megacariocitos enanos” (Fig. 3) y la alteración adquirida de Pelger-Huët.

8- ESTUDIOS MULTIDISCIPLINARIOS UTILIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LOS SMD

El diagnóstico de un SMD requiere la integración de múltiples variables. Aparte de los datos clínico-citológicos, deben realizarse estudios inmunocitoquímicos, moleculares, citogenética, biopsia medular y a veces cul-

Figura 3. MO: Micromegacariocitos (megacariocitos enanos).



tivos celulares, ya que ningún dato por sí solo es patognomónico de SMD.

8-1 HISTOLOGÍA DE LA MÉDULA ÓSEA

La biopsia medular brinda información útil respecto a la celularidad global, a la disposición alterada de las distintas series en comparación con el patrón normal, es decir, el desplazamiento de la granulopoyesis del área paratrabecular y perivascular a posiciones más centrales, o de la megacariocitopoyesis hacia lugares próximos a las trabéculas óseas, y también la distribución de las células blásticas en el parénquima.

Es de suma importancia advertir la disposición de estas células, que tienden a agruparse en cinco o más elementos constituyendo los ALIPS (*abnormal localization immature precursors*),³³ que son agrupaciones de mieloblastos y/o promielocitos ubicados en un área central de la médula ósea. La presencia de tres o más de estos focos se considera ALIP-positiva, siempre que cumplan con el requisito de ser mieloperoxidasa positivo, ya que existen agrupaciones de elementos eritroides o megacariocíticos que no tienen significado patológico (seudo ALIPS). Además, en el estudio histológico se deben evaluar los fibroblastos, adipocitos, células endoteliales y estructuras vasculares para mejor conocimiento del proceso. La fibrosis reticulínica generalmente es focal, pero a veces puede presentarse en forma difusa o de tipo colágena. Los agregados linfoides se observan en el 10% de los SMD y la proliferación de elementos vasculares (neoan-

giogénesis) detectados mediante lectinas o con anti-CD34, también se pueden evaluar en los cortes histológicos y se piensa que tienen significado pronóstico.

8-2 REACCIONES CITOQUÍMICAS

Son reacciones a veces imprescindibles para el diagnóstico, especialmente la tinción del hierro por presencia del azul de Prusia (reacción de Perls) para la detección de los depósitos de hierro y los sideroblastos patológicos, como las formas en anillo.

Para ver el contenido enzimático de los granulocitos neutrófilos con disgranulopoyesis, se pueden hacer: detección de mieloperoxidasas y FAL.³⁴

En el caso de presentarse células blásticas, para conocer su estirpe se puede hacer la reacción de los Hidratos de Carbono, reacción de PAS (*Periodic Acid Schiff*), la reacción de mieloperoxidasa y la del Sudán Black B para los lípidos simples. Si se quiere poner en evidencia o descartar la intervención de la serie monocítica se recurre a la detección de enzimas esterasas haciendo la inhibición con fluoruro.

8-3 INMUNOHISTOQUÍMICA

Tiene especial importancia la detección del antígeno CD61 como marcador de la serie megacariocítica, por la gran variación de tamaño y forma de los mismos.³⁵

También el antígeno CD34 permite una perfecta visualización de los agregados de las células con este

marcador, lo que se relaciona con la evolución a leucemia aguda y una clara detección de las estructuras vasculares.

8-4 BIOLOGÍA MOLECULAR

Estos pacientes muestran mutaciones génicas detectables en alrededor del 60% de los casos. El más frecuente mutado es el RAS,^{36,37} después le siguen el FMS y el p53. El codón 12 de RAS y el codón 969 de FMS son los lugares alterados más comunes en los genes respectivos.^{38,39} La metilación de p15, un inhibidor de las cinasas está presente en más de un tercio de los pacientes examinados.

Se han descrito a veces otras mutaciones de los protooncogenes o de los genes que participan en el ciclo celular o de factores de transcripción. La interpretación de estos estudios es difícil porque hay mutaciones que pueden ser cambios tardíos, no iniciales en la transformación neoplásica.⁴⁰ Existen además otras mutaciones a nivel de los genes FLT3 y HSPA9.

8-5 CITOMETRÍA DE FLUJO

La búsqueda de aberraciones fenotípicas ayuda a concretar el diagnóstico y pronóstico en aquellos casos donde el citogenético es normal, la cantidad de metafases resulta insuficiente, el número de blastos es bajo o las características morfológicas son confusas. Principalmente se estudian los perfiles de la población granulocítica, monocitoide y eritoide. Son expresiones anormales de la maduración granulocítica: CD10, CD33, CD56, y CD64 sobre los neutrófilos y monocitos. Asincronismos y aberraciones en células progenitoras se asocian a CD34+, DR33+ y CD38+. El CD34+ aparece en los SMD de bajo grado. El análisis inmunofenotípico de la ferritina mitocondrial es de gran ayuda en la anemia sideroblástica, y la ferritina citosólica indica sobrecarga de hierro. Es útil también CD45 y GlyA.⁴¹

8-6 CITOGENÉTICA

La determinación del cariotipo ha adquirido un valor diagnóstico muy importante en los SMD. La presencia de determinadas alteraciones permite certificar el diagnóstico de esta patología en pacientes con anomalías morfológicas no tan definidas. También es innegable el significado pronóstico tanto en relación a la supervivencia como al riesgo de transformación leucémica del hallazgo de ciertas modificaciones cromosómicas. En los SMD primarios aparecen con una frecuencia de 30-50%, y en los SMD secundarios a tratamientos con radiaciones, quimioterapia o diver-

sos agentes citotóxicos la incidencia se eleva casi al 90%.

El desarrollo de técnicas de hibridación *in situ*, que permiten identificar las alteraciones celulares también en interfase, significó un gran adelanto para el diagnóstico.^{42,43}

Son frecuentes deleciones parciales o totales de los cromosomas 5, 7, 20 y anomalías del 3. Ciertas anomalías como el síndrome 5q-, que sin ser exclusivos de los SMD, se detecta en el 27% de los casos y cuando va asociado a ciertos datos clínicos es muy significativo y de utilidad pronóstica. La deleción 5q- también se puede hallar en el 10-15% de lo SMD secundarios. Como única anomalía, da un pronóstico favorable. Este síndrome se acompaña generalmente con anemia que requiere soporte transfusional. Los puntos de rotura varían en cada caso pero se coincide que la región crítica de la deleción está situada entre 5q31 y 5q33. La adquisición de anomalías cariotípicas nuevas son de mal pronóstico.

En los SMD secundarios generalmente se reúnen varias alteraciones sobre todo en los cromosomas 5, 7, 8 y 12 y la evolución leucémica cursa con cariotipos complejos que incluyen monosomía o deleción de los cromosomas 5 y 7. La monosomía 7 (-7) ocurre en el 15% de los casos y la trisomía del 8 (+8) en el 19%.

Existen otras alteraciones cromosómicas como inv(16), t(8;21), t(15;17), t(12;21) y t(9;11).⁴⁴

Los cariotipos complejos así como los secundarios a terapéuticas mielodepresoras se asocian a SMD de alto grado de malignidad.

El significado pronóstico del cariotipo en los SMD está bien establecido considerándose tres categorías de riesgo: favorable: cariotipo normal, del 5q- y del 20q; desfavorable: -7, del 7q y cariotipos complejos. Las otras anomalías son consideradas de riesgo intermedio en cuanto a supervivencia y evolución a leucemia aguda.

8-7 EPIGENÉTICA

El término *epi*, prefijo griego que significa "sobre", "además" o "después" fue adosado a la palabra genética por C. Waddington (1905-1975) ¹ quien lo definió como "la rama de la biología que estudia la interacción casual entre los genes y sus productos, de los cuales emerge el fenotipo final".⁴⁵ Significa que mediante la plasticidad del genoma e interviniendo la adaptación al medio ambiente se producirían cambios heredables que afectan a la expresión génica sin introducir cambios a nivel del ADN. Los estudios se basan en las

modificaciones que se producen en la conformación de la cromatina nuclear (resultante de la combinación de la molécula de ADN con un grupo proteico como son las histonas) y su relación en la expresión de los genes. Los mecanismos serían metilación, acetilación, fosforilación y otros.

Para estos estudios no son suficientes la citogenética clásica sino que deben agregarse otros más modernos como el *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH),^{46,47} que permiten localizar un gen o grupos de genes (llamados *target*) dentro del ADN celular. Combina la citogenética clásica con la biología molecular.

Estos estudios se están realizando en los SMD tanto para diagnóstico como para seguimiento y evaluación de la respuesta a la terapéutica.⁴⁸

El procedimiento utiliza sondas de ADN marcadas con un fluorocromo (reactivo fluorescente) y pega (hibrida) las mismas con la muestra de sangre o tejido, para determinar si los cromosomas y/o genes presentan anomalías. Esta técnica es capaz de visualizar célula por célula, y detectar múltiples anomalías en un gen o cromosoma en particular, en forma simultánea y en la misma célula.

Se visualizan con un microscopio y se cuenta el número de señales fluorescentes en cada célula, cantidad que se compara con los valores normales. Este examen se puede aplicar a células en cultivo o sin cultivar. En este último caso se tiene el resultado en pocas horas. Esta técnica permite diagnosticar una enfermedad, ya sea el inicio o el seguimiento, monitorear la enfermedad residual, hacer análisis genéticos y trabajos de investigación.

8-8 CULTIVOS CELULARES

Los cultivos *in vitro* de médula ósea, especialmente de la serie granulomonocítica, han colaborado al diagnóstico, evolución y comprensión de la fisiopatología de los SMD. Estos precursores pueden mostrar *in vitro* un comportamiento variable oscilando entre el patrón de crecimiento normal y el observado más comúnmente en las leucemias agudas no linfoides (disminución o ausencia de colonias, acompañadas de crecimiento de agregados).^{48,49} En los SMD de bajo grado predomina un crecimiento normal, mientras que en los de alto grado de malignidad el patrón es leucémico. En la LMMoC el patrón es distinto pues en el día 10 de cultivo se observa ya un gran incremento del número de agregados y colonias. En cambio en la AR con exceso de blastos se observa un aumento de macroagregados en ausencia de colonias. En todos los casos una alteración

progresiva del patrón de crecimiento pronostica una probable transformación leucémica.

9- TRATAMIENTO

Al principio el tratamiento más frecuente de los pacientes con SMD eran las transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas y la administración de antibióticos, (tratamiento soporte). La terapia activa era dada sólo cuando el paciente progresaba a LMA.

Ahora existe un arsenal de terapias disponibles y también protocolos específicos que ayudan al médico a elegir el tratamiento del paciente.

Si bien para las entidades AREB, AREB-T y LMMoC se han usado esquemas quimioterápicos similares a los usados para la leucemia mieloblástica aguda, los resultados fueron desalentadores. Se mostró un bajo índice de remisión completa, menor duración de la remisión y mayor índice de recidivas.

Por ello se piensa que los enfermos con anomalías cromosómicas de peor pronóstico deben recibir terapia agresiva y trasplante de precursores hematopoyéticos.

Existen nuevas líneas de investigación con drogas inmunosupresoras, terapia con globulina antitumóricas y ciclosporina A, o anticuerpos monoclonales que se están ensayando.

Para aumentar el nivel de neutrófilos se suministran factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos (FSGM) y agentes trombopoyéticos como interleuquinas IL6, IL3, trombopoyetina o IL-11.^{50,51} Lamentablemente no son bien tolerados por los pacientes y no han demostrado significativa eficacia en esta enfermedad.

Para la anemia se recurre a transfusiones, vitaminas B₆ y B₁₂, ácido fólico y tratamiento con eritropoyetina.^{52,53}

Los investigadores del *International Working Group of MDS* establecen los criterios para evaluar las diferentes formas de tratamientos de los SMD.

La elección de la terapia depende de cada paciente. Los factores que gobiernan esta decisión son edad, estado clínico, complicaciones médicas y la severidad de la presentación de la enfermedad.

La quimioterapia utilizada para LAM puede también aplicarse a los SMD, pero varios estudios demostraron que los pacientes no toleran bien este tratamiento.

El principal y más importante tratamiento es el trasplante de médula ósea (TMO). El TMO en muchos pacientes con intensiva quimioterapia puede

curar esta enfermedad. El TMO alogénico constituye una de las pocas opciones curativas de los SMD. Los pacientes con un donante HLA idéntico presentan una supervivencia libre de enfermedad del 30-40%, con una tasa de recaídas del 23-48% y una mortalidad del 37-50%. La mortalidad relacionada con el tratamiento ha mejorado en los últimos años gracias al tratamiento de soporte y a una selección de los factores de riesgo pre-trasplante, como ajustar la dosis de acondicionamiento de busulfán para conseguir una adecuada concentración sanguínea en pacientes entre 55-65 años.⁵⁴ La disponibilidad limitada de un dador alogénico hace que esta opción no sea elegible para la gran mayoría de los pacientes. En la actualidad, la edad no es impedimento para un trasplante de médula ósea. El trasplante autólogo puede ser una alternativa en aquellos pacientes que no posean donante compatible. Es indispensable conseguir una remisión completa con los esquemas quimioterápicos tipo leucemia aguda, previa al trasplante autólogo.^{55,56}

Si el paciente no presenta severas citopenias y aumento de blastos en MO, el tratamiento tiene varias opciones, incluyendo transfusiones, eritropoyetina sola o con factores estimulantes de colonias, globulina anti-timocítica y/o ciclosporina A, lenalidomida o talidomida, o agentes hipometilantes como azacitina o 5-aza 2-doxicidina.

Si en cambio el paciente presenta graves citopenias y aumento de blastos en MO, la 5-azacitidina y la decitabina parecen ser hasta el momento, lo mejor para los pacientes con pronóstico pobre. Ambos pueden mejorar las citopenias y disminuir los blastos en MO. Pacientes con marcadas citopenias sin aumento de blastos en MO pueden ser candidatos a para tratamientos inmunomoduladores.

Las últimas estrategias terapéuticas incluyen los agentes que revierten el silenciamiento génico como es el caso de los azanucleósidos que inhiben la enzima metiltransferasa del ADN, reduciendo la metilación de la citosina e induciendo la maduración de algunas líneas celulares. La 5-azacitidina y la decitabina son los más usados,^{57,58} consiguiendo una mejor calidad de vida ya que se necesitan menos tratamientos de soporte y se retrasa la progresión de la enfermedad.^{59,60}

Esta medicación, sin embargo, puede presentar efectos adversos con mayor frecuencia durante los dos primeros ciclos del tratamiento, pero disminuyen con el uso de medicamentos concomitantes. Pueden aparecer síntomas de mielodrepsión: anemia (69%), trombocitopenia (65%) y leucopenia (48%), por esto se deben

realizar hemogramas completos, para monitorizar la respuesta y la toxicidad, como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento. También son muy frecuentes las náuseas (70%), vómitos (54%), diarreas (36%), fatiga (36%), estreñimiento (34%), eritema en el lugar de inyección (35%), mareos (19%), dolor torácico (16%) y malestar general (11%).

Como la azacitidina es potencialmente hepatotóxica es preciso tener cuidado en pacientes con enfermedad hepática, y como esta droga y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía renal hay que tener control con aquéllos que tengan deterioro en esta función. También puede causar daño fetal, por lo tanto, las mujeres fértiles deben evitar embarazarse durante el tratamiento y los hombres evitar engendrar. Además las mujeres en tratamiento deben evitar la lactancia.^{49,61}

La lenalidomina es otro inmunomodulador que se está usando para pacientes de alto riesgo, y especialmente en los que tienen la anomalía 5q-. Tiene la ventaja que un alto porcentaje de pacientes muestra una buena respuesta eritroide, y comienzan a ser transfusión-independiente, con una media de duración de 102 semanas. Muchos pacientes pueden lograr remisiones citogenéticas completas. Es bastante bien tolerada, aunque produce neutropenias y plaquetopenias severas especialmente en los pacientes 5q-

Los factores de crecimiento mejoran la anemia en muchos pacientes, pero no afectan la plaquetopenia o el riesgo a progresar a LAM.

10- DISCUSIÓN

Después de permanecer durante mucho tiempo entre dudas e indefiniciones, los SMD fueron clasificados por el grupo FAB en el año 1982, quienes le dieron el nombre y categoría propia basándose en las alteraciones morfológicas de los linajes mieloides afectados por la displasia y el porcentaje de blastos presentes en SP y MO.

Por más de dos décadas casi todos los estudios realizados sobre la biología, morfología y pronóstico fueron basados en la clasificación FAB, que fue tomada como criterio estándar y esencial por clínicos, morfólogos y patólogos que se dedicaban al estudio de los SMD. Numerosos científicos documentaron la utilidad clínica de este esquema para predecir el pronóstico y la evolución a leucemia aguda. La mayoría de los casos podían diagnosticarse y clasificarse sin dificultad. Sin embargo, una minoría no podía resolverse si no se tenía en cuenta el inmunofenotipo y la citogenética. Algunos, especialmente los SMD hipo-

celulares o con fibrosis medular, resultaban difíciles de resolver ya que no existían criterios mínimos necesarios para establecer el diagnóstico.

Otra cuestión importante es que la morfología displásica no es específica de los SMD, ya que también se puede observar en anemias megaloblásticas, exposición a tóxicos y posterior a tratamiento con citostáticos y terapia con factores de crecimiento.

También se puede observar diseritropoyesis en la hiperplasia eritroide brusca (“estrés diseritropoyético”) debido a hemólisis, o después de trasplante de MO o de quimioterapia. Muchas veces se puede observar una diseritropoyesis transitoria la cual resulta problemática sobre todo cuando está afectado un solo linaje como la serie roja y sin incremento de blastos.

Todos estos casos crearon ciertas controversias y desacuerdos que obligaron a la OMS en 1999 a hacer una revisión de las directivas propuestas por la FAB y en el 2001 se propuso la nueva clasificación. La OMS introdujo la importancia no sólo de las características morfológicas (recuento diferencial de leucocitos y reticulocitos, aspirado y biopsia de médula ósea, niveles de eritropoyetina y estudio de hierro), sino además la relevancia de la clínica (historia clínica completa y examen físico), de la citogenética, el inmunofenotipo y la información biológica para poder definir las distintas entidades.

Esta clasificación consigue mejorar el diagnóstico de los SMD y establecer el pronóstico de la enfermedad. No obstante, no se ha podido establecer aún una citogenética que los identifique o que caracterice a alguno en particular. Si bien el síndrome 5q- constituye una identidad, sólo un porcentaje de los pacientes lo posee y pierde utilidad pronóstica cuando se halla asociada a otras alteraciones citogenéticas.

Como los subgrupos de la FAB eran muy heterogéneos, la creación de las citopenias refractaria con displasia multilinaje (CRDM) –más de una línea afectada–, fue útil en el pronóstico de la enfermedad. Muchos cuestionaron el nuevo criterio AR-ARSA-CRDM, sin embargo un estudio retrospectivo de 1.600 casos mostró que los pacientes clasificados con AR en el FAB tenía una sobrevida de 37 meses. Cuando esos pacientes fueron reclasificados por la OMS, separando por un lado a los que tenían sólo diseritropoyesis y por otro los CRDM, la sobrevida fue de 66 meses en el primer grupo contra 33 meses del otro grupo. Resultados semejantes se observaron en el grupo ARSA, que en el FAB tenían 50 meses de

sobrevida y al ser reclasificados, la sobrevida fue de 69 meses para ARSA-OMS contra 32 meses del CDRM-ARSA-OMS.⁶²

Muchos autores reportaron que las categorías de la OMS se correlacionan mejor con el pronóstico, respuesta a la terapéutica y progresión a leucemia aguda que las categorías del FAB.

La AREB-t fue removida de los SMD porque sus características biológicas, pronóstico y la respuesta al tratamiento es a la LAM. Es por esto que la OMS disminuye el porcentaje de blastos en MO de 30 a 20 para la clasificación de las LA.⁶³

La LMMoC es una entidad heterogénea que por sus características de SMD y SMP fue eliminada de la clasificación de la OMS. No obstante, la propuesta de la OMS no ha podido concordar a cuál de los grupos debería asignarse, y si la fase displásica y la fase proliferativa pertenecen a una única enfermedad o son entidades diferentes.

11-CONCLUSIÓN

No cabe duda que habrá futuras modificaciones a las clasificaciones conforme los métodos de diagnóstico y seguimiento se sigan perfeccionando. Por el momento muchos investigadores han demostrado que la clasificación OMS se correlaciona mejor con el pronóstico, respuesta terapéutica y progresión a LA que la clasificación FAB.

Respecto al tratamiento la esperanza moderna, aparte del TMO, lo constituye la terapia génica, es decir los cambios epigenéticos de las células tumorales mediante diversos métodos como la hipometilación del ADN y la desacetilación de histonas para permitir la expresión de los genes supresores de tumores que se hayan silenciado. Con estas drogas, usadas también en otros procesos neoplásicos, y la ayuda de tratamientos de soporte, se está logrando mejorar la vida de los pacientes, hacer más largas las remisiones libres de enfermedad y retrasar o impedir la progresión a leucemia aguda.

El síndrome 5q- se asocia a macrocitosis, anemia, número de plaquetas normal o elevado y megacariocitos hipolobulados. Esta anomalía citogenética es de muy buen pronóstico.

Como las anomalías displásicas no son exclusivas de estas entidades y pueden presentarse en déficit de vitamina B₁₂ y folatos, o por la acción de sustancias citotóxicas medulares, en mielofibrosis y en leucemias agudas, es necesario recurrir a los estudios citogenéticos y de biología molecular.

Agradecimientos: A las médicas hematólogas del Sanatorio PAMI II de Rosario: Patricia Calderone, Liliana González y Claudia Bricas, con las que trabajamos juntos tantos años y siempre brindaron su colaboración en los datos clínicos y terapéuticos de los pacientes estudiados. Al psicólogo Juan Ángel Piaggio (*in*

memoriam), a la Dra. Arianna Pratti y al Prof. Dr. José Alberto Miguel Cesolari por su contribución en el formato de esta actualización.

(Recibido: agosto de 2010. Aceptado: octubre de 2010)

REFERENCIAS

- Reddy KS, Parsons L, Mak L, y col. *Segmental amplification of 11q23 region identified by FISH in four patients with myeloid disorders: a review*. Cancer Genet Cytogenet 126: 39, 2001.
- Malcovati L, Della Porta MG, Pascutt C, y col. *Prognostic factors and life expectancy in MDS classified according to the WHO criteria: a basis for clinical decision making*. J Clin Oncol 23: 7594, 2005.
- Sessarego M, Fugazza G, Gobbi M, y col. *Complex structural involvement of chrom. 7 in primary MDS determined by fluorescent in situ hybridization*. Cancer Genet Cytogenet 106: 110, 1998.
- MDS Foundation. CD-ROM 2008.
- Jädersten M, Montgomery SM, Dybedal I, Porwuit-MacDonald A, Hellestron-Lindberg E. *Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF* Blood 106: 803-11, 2005.
- Hayashi Y, Egushi M, Sugita K, y col. *Cytogenetic finding and clinical features in acute leukemia and transient myeloproliferation disorder in Down's syndrome*. Blood 72: 15, 1988.
- Alter BP. *Fanconi's anemia and malignancies*. Am J Hematol 53: 99, 1996.
- Bowen D, Hellström-Lindberg E. *Treatment of anemia in MDS. Pathobiology and clinical management*. Marcel Dekker; New York, 2002.
- Layton DM, Mufti GJ. *Myelodysplastic syndromes: their history, evolution, and relation to acute myeloid leukemia*. Blue 53: 423, 1986.
- Chevallier P. *Sur la terminologie des leucocytes et des affection frontieres*. Le Sang 15: 587, 1942-43.
- Hamilton-Paterson JL. *Preleukemic anemia*. Acta Haematol 2: 309, 1949.
- Block M, Jacobson LO, Bethard WJ: *Preleukemic acute human leukemia*. JAMA 152: 1086, 1953.
- Vilter RW, Jan-oid T, Will JJ, y col. *Refractory anemia with hyperplastic bone marrow*. Blood 15:1, 1960.
- Linnman JW, Saami MI. *The preleukemic syndrome*. Semin Hematol 11: 93, 1974.
- Bessis M, Bernard J. *Hematopoietic dysplasias*. Blood Cells 2: 5, 1976.
- Bennet JM, Catovsky MT, Daniel MT, y col. *The French-American-British (FAB) Cooperative Group: Proposals for the classification of myelodysplastic syndromes*. Br J Haematol 51: 189, 1982.
- World Health Organization. *Classification of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues*. J Clin Oncol 17: 3835, 1999.
- Gallagher A, Darley RL, Papua R. *The molecular basis of myelodysplastic syndromes*. Haematologica 82: 191, 1997.
- Nimer SD, Golbe DW. *5q- abnormality*. Blood 70: 1705, 1987.
- AntillonR, Raimondi SC, Fairman J, y col. *5q- in a child with refractory anemia with excess blasts: similarities to 5q-syndrome in adults*. Cancer Genet Cytogenet 105: 119, 1998.
- Roigan S.K, Wesbrook F. *Polymerase chain reaction-based diagnosis of del (5q-) in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome identifies a minimal deletion interval*. Blood 88: 2665, 1996.
- Huebner K, Isobe M, Croce CM, y col. *The human gene encoding GM-CSF is at 5q21-q32, chromosome region deleted in the 5q-anomaly*. Science 230: 1281, 1985.
- Willman CL, Sever CE, Pallavicini MG, y col. *Deletion of IRF-1, mapping to chromosome 5q31.1 in human leukemia and preleukemic myelodysplasia*. Science 259: 968, 1993.
- Aul C, Gatterman N, Schneider W. *Age-related incidence and other epidemiologic aspects of myelodysplastic syndrome*. Br J Haematol 82: 258, 1992.
- Rossi D, Gaidano G. *Messengers of cell death: apoptotic signaling in health and disease*. Haematologica 88: 212, 2003.
- Jaju RJ, Boulwood J, Oliver FJ, y col. *Molecular cytogenetic delineation of the critical deleted region in thr 5q-syndrome*. Genes Chromosomes Cancer 22: 251, 1998.

27. Woessner S, Lafuente R, Florensa L. *La citología óptica en el diagnóstico hematológico*, 4ª ed. FEHH; Barcelona, 2000.
28. McNally RJO, Rowland D, Roman E, Cartwright RA. *Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K.* Hematol Oncol 15: 173, 1997.
29. Noel P, Solberg LA Jr. *Myelodysplastic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Cris Rev Oncol Hematol 12: 193, 1992.
30. Ahmad YH, Kiel R, Papac RJ. *Myelodysplastic. The clinical spectrum of 51 patients*. Cancer 76:869, 1995.
31. Varela BL, Chuang C, Woll JE, Bennett JM. *Modifications in the classification of primary myelodysplastic syndrome*. Hematol Oncol 3: 55, 1985.
32. Economopoulos T, Economidou J, Giannopoulos G, y col. *Immune abnormalities in myelodysplastic syndromes*. J Clin Pathol 38: 908, 1985.
33. Mufti GJ, Figs A, Hamblin TJ, y col. *Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes*. Br J Haematol 63: 143, 1986.
34. Sans-Sabrafen J, Woessner S. *Delimitación del concepto, nosología y clasificación de los síndromes mielodisplásicos*. Sangre (Barc) 30: 633, 1985.
35. Grignaschi V. *Diagnóstico citológico de las hemopatías*. Panamericana, Madrid, 1991.
36. Hamblin TJ. *Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes*. En: The myelodysplastic syndromes (Mufti GL, Galton DAG, eds). Churchill Livingstone; Edimburgo, 1992.
37. Hirai H, Okada M, Mizoguchi H, y col. *Relationship between activated N-ras oncogene and chromosomal abnormality during leukemic progression from myelodysplastic syndrome*. Blood 71: 256, 1988.
38. Nakagawa T, Saitoh S, Imoto S, y col. *Multiple point mutation of N-ras and K-ras oncogenes in myelodysplastic syndromes and acute myelogenous leukemia*. Oncology 49: 114, 1992.
39. Padua RA, Guinn BA, Al-Sabah AL, y col. *RAS, FMS and p53 mutations and poor clinical outcome in myelodysplastic: a 10-year follow-up*. Leukemia 12: 887, 1998.
40. Plata E, Viniou N, Abazis D, y col. *Cytogenetic analysis and RAS mutations in primary myelodysplastic syndromes*. Cancer Genet Cytogenet 111: 124, 1999.
41. Pierre RV. *Preleukemic states*. Semin Hematol 11: 73, 1974.
42. Dreyfus B. *Preleukemic states*. Blood Cells 2: 33, 1976.
43. Parlier V, van Melle G, Beris PH, y col. *Hematologic, clinical and cytogenetic analysis in 109 patients with primary myelodysplastic syndrome*. Cancer Genet Cytogenet 78: 219, 1994.
44. Jacobs RH, Combleet MA, Vordiman JW, y col. *Prognostic implications of morphology and karyotype in primary myelodysplastic syndromes*. Blood 67: 1765, 1986.
45. Corinaldesi G, Corinaldesi C. *Myelodysplastic syndrome*. Blood 110: abs. 4592; 2007.
46. Najfeld V, Scalise A, Reissig R, Silverman L. *Eradication and reduction of the abnormal chromosome 7 clone with azacitidine*. Blood 110: abs.. 5181; 2007.
47. Braulke F, Schanz J, Steidl C, Truemper L, Haase D. *FISH-Analyses of circulating CD34+ cells in MDS-patients*. Blood 110: abs. 2696; 2007.
48. Kaminskas E, Farrel AT, Wang Y-C, Sridhara R, Pazdur R. *FDA drug approval summary: azacitidine (5- azacytidine, Vidasa) for injectable suspension*. Oncologist 10:176, 2005.
49. Aul C, Borden D, Yataro Y. *Pathogenesis, etiology and epidemiology of MDS*. Haematologica 83: 71, 1998.
50. Florensa Brichs L. *Cultivo in vitro de células progenitoras granulo-monocíticas de médula ósea en los MDS*. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, 1986.
51. Kolderhof M, Westerhausen M. *5-AZA treatment for recurrent MDS and secondary acute mieloblastic leukemias (abstract)*. Ann Oncol 11(Suppl 4): 96, 2000.
52. Fukumoto J, Greenberg P. *Management of patients with higher risk MDS*. Crit Rev Onc Hematol, 56; 2; 179-192; 2005.
53. Glover AB, Leyland-Jones B. *Biochemistry of azacitidine: a review*. Cancer Treat Rep 71: 959, 1987.
54. Leone G, Teofili L, Voso MT, y col. *DNA methylation and demethylating drug in MDS and secondary leukemias*. Haematologica 87: 1324, 2002.
55. Demuynck H, Verhoef GE, Zachee P, y col. *Treatment of patients with myelodysplastic syndromes with allogeneic bone marrow transplantation from genotypically HLA-identical sibling and alternative donors*. Bone Marrow Transplant 17: 745, 1996.
56. Woolfrey AE, Gooley TA, Sievers EL, y col. *Bone marrow transplantation for children less than 2 years of age with acute myelogenous leukemia or MDS*. Blood 92: 3546, 1998.
57. MDS Foundation. CD-ROM, 2008.
58. Passmore SJ, Chesells JM, Kempsey H, Hann IM. *Paediatric MDS and juvenile myelomonocytic*

- leukemia in the UK: a population-based study of incidence and survival.* Br J Haematol 121: 758, 2003.
59. Dhodapkar M, Grill J, Lusy JA. *Abnormal regional hypermethylation of the calcitonin gene in MDS.* Leuk Res 19: 719, 1995.
60. Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, y col. *Treatment of anemia in MDS with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients.* Blood 92: 68, 1998.
61. Avet-Loiseau H, Godon C, Li JY, y col. *Amplification of the 11q23 region in acute myeloid leukemia.* Genes Chromosomes Cancer 26: 166, 1999.
62. Vardiman J, Juergen T, Arber D, y col. *The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasm and acute leukemia: rationale and important changes.* Blood 114: 5, 2009.
63. Reddy KS, Parsons L, Mak L, y col. *Segmental amplification of 11q23 region identified by FISH in four patients with myeloid disorders: a review.* Cancer Genet Cytogenet 126: 39, 2001.
- Atlas Hematológicos**
- Hyhoe FJ, Flemans RJ. *Atlas de citología hematológica.* Edit. Científica-Media; Barcelona, 1971.
 - Hyhoe FJ, Flemans RJ. *Atlas color de citología hematológica.* Edit. Médica Panamericana; Madrid, 1989.
 - Heckner F, Freund M. *Atlas de Hematología.* Marbrán Libros S. L.; Madrid, 1997.
 - Wesner S, Lafuente R, Florensa L. *La citología óptica en el diagnóstico hematológico.* Ed. Medici; Barcelona, 1984.
 - Grignaschi V. *Diagnóstico citológico de las hemopatías.* Edit. Médica Panamericana; Madrid, 1991.
 - Hoffbrand AV, Pettit JE. *Clinical Haematology.* Sandoz Atlas; Londres, 1988.
 - Mufti G, Flandrin G, Schaefer HE, Sandberg A, Kanfer E. *An Atlas of Malignant Haematology, Cytology, Histology and Cytogenetics.* Martin Dunitz Ltd; Londres, 1996
 - Bain JB. *Leukaemia diagnosis. A guide to the FAB classification.* Farmitalia Carlo Erba; Londres, 1993.

*El libro es el más sorprendente
entre los múltiples instrumentos del hombre.
Los otros son extensiones de su cuerpo.
El microscopio, el telescopio son extensiones de su vista;
el teléfono, una extensión de su voz.
Pero el libro es otra cosa: el libro es una extensión
de la memoria y de la imaginación.
El libro es una de las posibilidades de felicidad
que tenemos los hombres.*

BORGES