

11218

1  
30



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E  
INVESTIGACION  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

**REVISION CLINICO - MORFOLOGICA DE  
LOS SINDROMES MIELODISPLASICOS  
ANALISIS RETROSPECTIVO  
(1983 - 1989)**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
HEMATOLOGO  
P R E S E N T A:**

**DR. LEANDRO FRANCISCO BARROS DURAN**



**MEXICO, D. F.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**MARZO, 1992**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## C O N T E N I D O

	Pags.
RESUMEN	1
INTRODUCCION	4
OBJETIVOS	20
JUSTIFICACION	21
MATERIAL Y METODO	22
ANEXO 1	26
RESULTADOS	27
TABLAS Y FIGURA	31
DISCUSION	39
CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFIA	44

## RESUMEN:

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD), constituyen un grupo heterogéneo de desórdenes hematológicos que se caracterizan por tener un origen clonal, presencia de insuficiencia medular y citopenias variables en sangre periférica (SP); la médula ósea constituye el estudio diagnóstico de acuerdo a los criterios morfológicos de la clasificación del grupo FRANCO-AMERICANO-BRITANICO. (FAB).

El objetivo del estudio fué determinar la frecuencia de los subtipos de SMD, así como sus características clínico-hematológicas, respuesta al tratamiento y sobrevida, evaluando la utilidad de la clasificación de la FAB y de las tinciones citoquímicas de PAS (ácido peryódico de Schiff) y Hemosiderina en el diagnóstico diferencial de los SMD y otras hemopatías.

El análisis se realizó retrospectivamente de enero de 1983 hasta agosto de 1989, encontrándose 30 casos con rango de edad de 3 - 81 años y un promedio de 41.7 años, siendo los más frecuentes los mayores de 40 años destacandose también un grupo de 6 pacientes de la segunda década de la vida, con ligero predominio del sexo masculino una relación de 1.3:1.

Desde el punto de vista clínico dominó el cuadro del síndrome anémico (100%) seguido del síndrome hemorrágico e infeccioso.

Los resultados de laboratorio revelaron anemia normocíti-

ca en 62%, seguida de la hipocrómica en 37.9%.

El subtipo más frecuente de SMD fué el tipo III (AREB) - 20/30 (66.7%), el cual se acompañó de pancitopenia en 75%.

El AMO reveló en la mayoría hipercelularidad y los estudios citoquímicos que el PAS puede ser positivo o negativo no siendo determinante para el diagnóstico de SMD. La hemosiderina fué útil para diferenciar entre los subtipos AR y ARS.

Se valoró el tratamiento con terapia combinada de inductores de maduración celular y quimioterápicos, la mayoría de los pacientes recibieron oximetolona - prednisona - 16/30 (53.3%) y oximetolona-prednisona-Ara-C-Vitamina A - 5/30 (16.6%).

La sobrevida se evaluó en 16/30 (53.3%) pacientes en la que el promedio fué 19.2 meses de los cuales vivos hay 4/16 (25%) con un rango de 3-13 meses y un promedio de 7.5 meses fallecieron 12/16 (75%) con un rango de sobrevida de - 144 meses y con un promedio de 24 meses 14/30 pacientes (46.6%) abandonaron la consulta.

Las conclusiones son que los pacientes de este Hospital son una década más jóvenes e incluyen adolescentes, con un ligero predominio del sexo masculino; que la anemia normocítica normocrómica muestra un franco predominio lo cual coincide con lo informado por otros autores mexicanos y difiere del resto de la bibliografía internacional que se refiere a la anemia macrocítica como la predominante

te. En este síndrome se corroboró la utilidad de la clasi-  
ficación de la FAB, así como se confirma la utilidad de -  
la Hemosiderina para el diagnóstico entre AR, ARS y el -  
PAS en el diagnóstico diferencial con anemias carenciales  
y eritroleucemia; para poder evaluar la evolución y res-  
puesta al tratamiento es necesario establecer protocolos  
estandarizados de terapia cada uno de los subtipos de SMD.

## INTRODUCCION

Los síndromes mielodisplásicos (SMD), constituyen un grupo heterogéneo de desórdenes hematológicos que se caracterizan por tener un origen clonal, presencia de insuficiencia medular y citopenias variables en sangre periférica (SP); la médula ósea (AMO), sin embargo puede ser cuantitativamente normal o aumentada, ya sea en observaciones de extendidos de aspirados de médula ósea (MO) y/o en biopsia de hueso, en donde no se observa incremento del tejido adiposo y existen datos de dishemopoyesis en una o en todas las líneas celulares (1-11).

## ANTECEDENTES

La forma clínica de la anemia con hiperplasia eritroide medular sin hemólisis, era inicialmente una patología desconcertante para los hematólogos. En 1907 Luzzatto describió uno de los primeros casos de anemia pseudoplásica, pero fué solo hasta el año 1941 en que este síndrome llegó a ser aceptado en base a la descripción de 100 casos por Bonford y Rhodes (8).

Block en 1953 reconoció que los pacientes con estas alteraciones hematológicas podían desarrollar leucemia por lo que se denominó a esta entidad preleucemia, referida en su reporte de 12 casos de los cuales 11 habían sido diagnosticados como anemias refractarias (AR) (8).

También en 1956 Bjorkman describió una forma especial de

AR caracterizada por la presencia de sideroblastos en anillo (8,12-16).

En 1959 Dacie sugiere el desarrollo clonal de este tipo de anemias, describiendo una doble población celular de la serie roja (microcítica-hipocrómica Vs. macrocítica-normocrómica) (8,13-14).

Hasta la década de 1970, fué que se reconocieron los SMD en personas ancianas quienes presentaban en la MO datos de un síndrome mieloproliferativo (SMP) y con determinaciones en SP de monocitos por lo que se le llamó leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) (8).

El término de dishemopoyesis fué introducido por Lewis y Verwilghen en 1972, quienes describieron la morfología de las anemias refractarias.

Para el año de 1976 el grupo Franco-Americano-Británico (FAB) inició el ordenamiento de los SMD hasta llegar a la década de los 80 en que logró establecer una clasificación tomando en cuenta los criterios morfológicos y citológicos (8,17-19).

#### Patogénesis:

Dacie fué el primero en sospechar la naturaleza clonal y su hipótesis fué verificada por Abkowitz que se basó en estudios de isoenzimas del glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) en pacientes que padecieron de un SMD.

Estudios citogenéticos recientes de células progenitoras



indican el compromiso de la célula madre pluripotencial, resultando la clona con anomalías cromosómicas provenientes de una célula madre que puede diferenciar en - - líneas eritroide y granulocito-macrófago (8,20-24).

La localización de los desórdenes clonales de los SMD es similar a la de los SMP como la leucemia granulocítica - crónica (LGC), policitemia vera (PV) y la mielofibrosis - con metaplasia mieloide.

Actualmente es aceptado que los SMD adquiridos puedan presentarse como eventos primarios o como consecuencia de daños químicos, radiación, o infecciones por virus oncogénicos asociados probablemente con factores hereditarios específicos que causan mutaciones somáticas (8,22).

Las mutaciones somáticas concernientes a la célula madre pueden resultar en 3 condiciones clínicas que se representan como:

- 1.- Anemia refractaria con sideroblastos (ARS), en la que puede comprometer una región del gen que controla solamente la síntesis del heme por lo que la expresión fenotípica está limitada a la serie roja con depósito de hierro dentro de las mitocondrias, llevando estas alteraciones en la multiplicación y diferenciación celular a una eritropoyesis ineficaz, con una síntesis del heme defectuosa, encontrándose la enzima ácido - amino levulínico (AAL) sintetasa muy disminuída, explicándose así la disposición del hierro dentro de -

las mitocondrias y las células rojas maduras de la clona patológica con disminución de su vida media, siendo ésto variable de un paciente a otro.

- 2.- Una variedad de anemia que compromete una región del gen que regula la diferenciación de 2 ó 3 líneas celulares con una expresión fenotípica de anemia aunado a leucopenia y/o trombocitopenia, observándose anemia refractaria. La clona celular mutada afecta a la serie roja, granulocítica y megacariocítica con signos de mielodisplasia en todas las series.
- 3.- Esta variedad probablemente concierne a una región del gen que compromete la diferenciación de la serie mielomonocítica y megacariocítica en la que manifiesta un síndrome mielomonocítico asociado con trombocitopenia. Se expresa fenotípicamente en la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con afección de la serie granulocítica y en forma ocasional afecta a la serie eritroide.

En años recientes se ha venido utilizando el criterio citogenético para valorar el riesgo de mutaciones adicionales.

Tricott y cols. (10) distinguen 3 grupos: el primero comprende pacientes con enfermedad cariotipo estable, no incrementándose en número de blastos medulares. El segundo grupo comprende pacientes con enfermedad inicialmente estable, con un mínimo o ningún incremento de blastos, pero

que evolucionan en forma abrupta de mielodisplasia a leucemia aguda (LA), asociado ésto, con cambios en el cariotipo. En el tercer grupo existe un incremento gradual de blastos medulares cuyo patrón de evolución generalmente no muestra cambios citogenéticos.

#### Clasificación y Generalidades:

En 1982 el grupo FAB Propuso la correlación morfológica de los SMD, la cual no tiene en todos los casos una correlación con el curso biológico de los padecimientos referidos (2). La clasificación morfológica incluye 5 tipos que se describen a continuación:

Tipo I: Anemia Refractaria (AR), en la cual la anemia domina el cuadro clínico, hay reticulocitopenia en SP, diseritropoyesis variable en el AMO y rara vez disgranulopoyesis. Los blastos en SP no superan al 1%. La médula ósea es normal o aumentada en su celularidad con hiperplasia eritroide, con serie granulocítica y megacariocítica normal y con menos del 5% de blastos.

Tipo II: Anemia Refractaria con sideroblastos en anillo (ARS). La diferencia fundamental con la tipo I es la presencia de más del 15% de sideroblastos en anillo en la médula ósea.

Tipo III: Anemia Refractaria con exceso de blastos (AREB). El cuadro clínico además de la anemia, infección o hemorragias, está representado por fiebre, do-

lor óseo y en ocasiones se presentan manifestaciones de hiperhistaminemia (prurito cutáneo) además de citopenias de 2 o más series en SP con menos del 5% de blastos. La médula ósea es hipercelular, con hiperplasia eritroide y granulocítica, franca diseritropoyesis, disgranulopoyesis y/o dismegacariopoyesis. Puede haber sideroblastos en anillo y el porcentaje de blastos en MO varía del 5% al 20%.

Tipo IV: Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC): la característica morfológica principal de esta variedad de SMD es la monocitosis en SP mayor de  $1 \times 10^9/l$ .

El porcentaje de blastos en SP es inferior al 5% y en MO semeja al SMD tipo III pero con incremento de promocitos y monocitos.

Tipo V: Anemia Refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T): incluye pacientes de cualquier edad, con periodo de instalación de síntomas breve, no pueden clasificarse en ningún tipo de leucemia mieloide aguda (LMA): M1-M7 de la clasificación de la FAB para las leucemias agudas; con más del 5% de blastos en SP y en MO entre 20-30% de blastos con bastones de AÛER (17).

Los SMD en general se presentan con un ligero predominio en el sexo masculino, en mayores de 50 años, teniendo como síntoma principal la anemia, aunque algunos autores mencionan que pueden ser asintomáticos (1-4).

En la serie SMD el tipo más frecuente de anemia es la macrocítica, pero puede ser normocítica normocrómica y/o - hipocrómica (2,4,8), se observan además otras alteraciones como son la pioquilocitosis y numerosas células en forma de lágrima, siendo ésto, más común en la AR y en la ARS. Existen también gránulos basófilos frecuentemente - hallados, indicando alteración en el metabolismo del RNA, los polimorfonucleares (PMN) son afectados frecuentemente en la AR y en la LMMC como lo observó en 1984 Langenhuijse, quien describió granulocitos con nucleos anillados - en 12 de 28 pacientes con SMP y SMD, siendo ésto más tarde reportado nuevamente por Vanderweide y cols. (8,18). - quien encontró esta alteración en el 32% de sus pacientes. Esta células representan probablemente una etapa transicional a la formación de las células de Pelger-Huet adquirida, considerados como un signo anormal de maduración. - La anomalía de Pelger-Huet asociada con micromegacariocitos en la MO se ha visto como un marcador morfológico específico de SMD (8,23).

Se refiere además que la función del neutrófilo se encuentra afectada principalmente en la AR y en la LMMC ya que su actividad es quimiotáctica, bactericida y fagocítica - son defectuosas. Por otra parte, no se ha encontrado correlación funcional del neutrófilo con la presencia morfológica de hipogranulación (8,24-25). Las alteraciones plaquetarias se han encontrado con mayor frecuencia en la AR

y en LMMC no solamente en forma cuantitativa, sino también funcional.

Bernd y cols. describieron un caso de un síndrome de Bernard Soulier con AREB (8,26).

El cambio en los linfocitos es menos importante, se han observado alteraciones en la linfohematopoyesis en este desorden clonal. Mufti y cols. (28) encontraron una elevada incidencia de hipergamaglobulinemia (32%), con prueba de antiglobulina directa positiva (8.1%) y autoanticuerpos (22.3%) en una serie de 84 pacientes.

En otra serie de 20 pacientes se encontró la asociación de neoplasias linfoides y plasmocitoides aunque no hay prueba de que esta condición tenga su origen de la misma clona celular, pero sí refuerza la idea de que los SMD se originan de una célula madre que se manifiesta en ambas líneas celulares mieloides y linfoides (8,28).

Los estudios citológicos de MO muestran por lo general datos de hematopoyesis inefectiva siendo interpretados como diseritropoyesis en la que se encuentra multinuclearidad, fragmentación nuclear, apariencia megaloblastoide y basofilia difusa. En los granulocitos se observa disgranulopoyesis con disociación en la maduración núcleo citoplasma, granulación anormal en los promielocitos y prevalencia de formas inmaduras o blastos.

Finalmente en la displasia de la serie megacariocítica, la cual se denomina dismegacariopoyesis, se observan mi-

cronegacariocitos monolobulados, con 2 o más núcleos separados por un patrón de cromatina semimadura (8,29-31). La histología demuestra que el 80% de los SMD son hiperce-lulares, 12% hipocelulares y 8% normales, encontrándose - un predominio de precursores mieloides inmaduros, así como localización anormal de precursores inmaduros (mieloblastos, promielocitos) denominados ALIP, que normalmente se encuentran en la periferia, en este trastorno se localizan en la porción central, los islotes eritroblásticos se encuentran en el mismo estadio de diferenciación con - exceso de proeritroblastos, así como micromegacariocitos que se identifican por medio de inmunohistoquímica como - son el detectar anticuerpos contra el factor VIII, o contra las glicoproteínas plaquetarias específicas IIb/IIIa o por la identificación de peroxidasa plaquetaria en microscopía electrónica (8,32-35).

Los estudios citogenéticos revelan alteraciones en el 40/60% de los casos, la mayoría de los pacientes con defectos cromosómicos tienen una disminución del material cromosómico, más que translocaciones o inversiones; las deleciones del 5q, 7q, 7p, 9q, 20q, monosomía 7 y trisomía 8 no son específicas de los subtipos de SMD (8,30,36,41). La dificultad de encontrar aberraciones citogenéticas en los SMD ha llevado a un método alternativo para detectar aneuploidía, usando flujo citométrico de alta resolución para medir el contenido de DNA celular (42).

Clark reporta aneuploidía en el 50%, hipodiploidía más que hiperdiploidía, teniendo estos pacientes una supervivencia mucho más corta (43). Los pacientes con deleciones del 5q, 7q y monosomía 7 merecen particular atención y pueden ser considerados como entidades específicas a causa de su peculiar curso clínico (8,44).

Diferentes formas de leucemias se pueden desarrollar dependiendo de la naturaleza del evento cromosómico. (36, 45). Las translocaciones que se observan pueden activar oncogenes como el myc-abl y estos rearrreglos cromosómicos o mutaciones son el instrumento en la expresión o complicación celular de los protooncogenes en la leucemia aguda y en el linfoma (8,45).

En todas las enfermedades clonales, la nueva clona celular es menos estable que la línea celular original, las mutaciones somáticas ocurren con una frecuencia que depende del cambio cromosómico original, por lo que ha encontrado que la clona sideroblástica puede evolucionar a la leucemia pero es mucho más alta esta incidencia en AR y LMMC.

Numerosas técnicas citoquímicas han sido utilizadas en el estudio de los SMD, entre ellas citamos la mieloperoxidasa, esterasa cloroacetato y alfa-naftil-acetato, fosfatasa alcalina, muramidasa, hemosiderina y PAS (8,19,47,49). La técnica de PAS (ácido peryódico de Schiff): se ha empleado en la serie roja, con resultados variables, obser-



vándose en la AR displasia nuclear PAS positivo, pueden - observarse grandes aglomeramientos de positividad en los precursores eritroblásticos, mientras que los normoblastos y eritocitos pueden representar positividad difusa.

La hemosiderina que es una tinción que se realiza con azul de prusia es de utilidad fundamental en relación a la sub clasificación de los SMD especialmente entre AR y ARS ya que en la última se encuentra un aumento en el número de sideroblastos en anillo, debido a la presencia de micelas ferruginosas intramitocondriales que a nivel óptico se manifiestan como sideroblastos en anillo, indicando que - los depósitos de hemosiderina en MO se encuentran umenta dos. Así mismo se ha tomado en cuenta en otros tipos de - SMD especialmente en AREB como factor pronóstico (8,50).

#### Evolución y Pronóstico:

El curso clínico de los SMD es variable y los pacientes - que tienen ARS sin alteraciones cromosómicas tienen una - evolución estable. La evolución hacia otro SMD es rara y es de muy mal pronóstico, así como la aparición de SMP du rante el curso de la enfermedad. También se han reportado SMD que han aparecido con otros desórdenes hematológicos como son la anemia aplástica (AA) y hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) (8,51).

El curso clínico en la mayoría de los SMD está caracterizado por una progresiva hematopoyesis ineficaz; en otros

pacientes la pancitopenia está asociada con disminución en la celularidad medular con hipoplasia eritroblástica y megacarioblástica y con un incremento relativo de precursores mieloides, estos pacientes son dependientes de transfusiones y tienden a la infección y/o sangrado, siendo éstas las principales complicaciones y causas de muerte - más importantes (1-10,18,40,52-54), aunque también se han reportado otras complicaciones como mielofibrosis, hemo-cromatosis y leucemia aguda.

En estudios seriados se han dividido a los SMD en 2 grupos uno de curso benigno como son AR, ARS y otro de curso agresivo en el que se incluyen: AREB, AREB-T, LMMC, en los que se ha reportado que la incidencia de leucemia aguda (LA) es del 33% para el grupo en general y de un 60% para los de curso agresivo (2,4,7,10,55). El pronóstico es variable por lo que diferentes grupos han identificado factores pronósticos individuales en los que se incluye el porcentaje de blastos en sangre periférica y médula ósea, el patrón de infiltración de los blastos en la biopsia de hueso, la cuenta de neutrófilos y plaquetas en SP, la ferrocínética al día 14, el patrón de crecimiento en cultivos celulares de SP, MO y anomalías del cariógrama (2,8,20,32,33,38,40,52,54,56-58,60).

Esto se ha sistematizado tomando en cuenta el AMO y la SP ya que en muchos centros no se cuenta con los medios adecuados para realizar cariógrama, cultivos celulares y fe-

**rocinética.**

Este método se ha denominado Bournemouth Score (marcador límite), que incluye los siguientes parámetros: Hemoglobina (Hb) menor o igual a 10gr/dl., neutrófilos menores o iguales a  $2.5 \times 10^9/1$ , plaquetas menores o iguales a  $100 \times 10^9/1$  y MO con 5% o más de blastos; se le asigna un punto a cada alteración quedando un rango entre 0-4 puntos; mientras más alta es la puntuación es peor el pronóstico (58) exceptuando esta puntuación para los pacientes que tienen LMMC a la que se agrega un punto extra de acuerdo a los siguientes parámetros: Neutrófilos mayores de  $16 \times 10^9/1$  y monocitos mayores de  $2.6 \times 10^9/1$ . Este esquema ha sido denominado Bournemouth Score Modified (Marcador límite modificado), encontrando que los pacientes que presentan estas cifras tiene una sobrevida muy corta (61). En térmicos generales los SMD de curso benigno tienen una sobrevida mayor de 2 años, informándose que en algunos casos pueden llegar a 5 años, y en los padecimientos de curso agresivo la media de sobrevida es menor de un año (2,4,9,58).

El significado de los sideroblastos en anillo en AREB fué estudiado por Yoshida y cols. quienes encontraron que este tipo de SMD tiene una sobrevida muy corta y transformación a leucemia muy alta, mientras que en el ARS el exceso de blastos tiene mal pronóstico tanto en la sobrevida como en la transformación a leucemia aguda (50).

**Tratamiento:**

Con la probabilidad de que los SMD representan una enfermedad clonal y que el origen precede a una mutación somática a nivel de la célula madre pluripotente es obvio que la cura completa no es posible. Usualmente el tratamiento es sintomático y se han especificado esquemas de tratamiento para algunos tipos de SMD. En 1974 Lotem y Sacks reportaron que algunos medicamentos como el ARA-C (citosina arabinosido) en bajas dosis, ácido retinóico, vitamina D, y corticosteroides son capaces de inducir diferenciación de la clona leucémica mieloide.

En el tratamiento con bajas dosis de ARA-C las remisiones que han reportado son del 48% (57,59,62-64), aunque también se ha usado en altas dosis ya sea en infusión continua o en pulsos, con resultados muy variables y principalmente en pacientes diagnosticados como AREB y AREB-T.

En 1986 Tricott demostró que un factor importante en la determinación de la remisión era la edad, ya que los pacientes menores de 50 años tratados con antracíclicos y ARA-C ya sea en bajas o altas dosis consiguieron una remisión del 86% (66,70). Ruutu y cols. (72) reportaron 2 pacientes diagnosticados como ARS y AR en que hubo mejoría en la serie eritrocítica cuando recibieron terapia con arginato de hierro ya sea solo o en combinación con andrógenos.

Así también se han mencionado muchos estudios en que han sido utilizados el ácido retinóico ya sea solo o combinado

con ARA-C, ya que se ha observado que el ácido retinóico produce un incremento en los precursores mieloides (CFU-GM) Unidad formadora de colonia-granulocito-monocito, así como también en su diferenciación, reportándose que el 53% incrementó la cuenta de granulocitos en SP (72-76). Se han empleado otras alternativas como son el factor estimulante de colonias granulocito monocito recombinante (Rh-GM-CSF) que han logrado mejoramiento en la hematopoyesis, pero principalmente en la serie granulocítica y eosinofílica.

Sus resultados han sido muy variables y con muy pocos casos para poder decir que es un tratamiento eficaz (77,78). Galvani y cols. ha utilizado el alfa interferon en pacientes con SMD principalmente en AREB en la que sus resultados demuestran ser prometedores después de 4 meses de aplicación sin saber aún como actúa éste en la mielopoyesis. En vista de esto, Hellstron lo asoció con vitamina D y ácido retinóico observando una remisión similar a la obtenida con ARA-C solo (8).

Por último se han llegado a realizar trasplantes de médula ósea (TMO) en los SMD, teniendo en cuenta la edad que es un factor importante (menores de 50 años) y que tengan un donador HLA (antígeno leucocitario de histocompatibilidad) compatible, exceptuando aquellos con alteraciones cromosómicas y/o que hallan evolucionado a leucemia aguda, pueden ser considerados de elección.

Dos grupos reportaron recientemente 28 pacientes de SMD - tratados con TMO en que los diagnósticos fueron: AR (13), AREB (14), AREB-T (1). Los pacientes se prepararon con ciclofosfamida e irradiación corporal total, 8 (64%) están vivos y en remisión completa a 56 meses después del trasplante, el 36% (10) fallecieron debido a complicaciones relacionadas al procedimiento y/o infecciones. Estos resultados sugieren que el TMO puede prolongar la sobrevivida y puede resultar en la cura de la falla medular (79,80) pero hablar de estos esquemas de tratamientos es aún prematuro en nuestro medio ya que se necesita una infraestructura de alto avance, así como de la capacitación del personal médico y paramédico para ver si en el futuro se podría implementar y poder ofrecer una alternativa a los pacientes que padecen de este tipo de enfermedad clonal.

**OBJETIVOS**

- 1.- Determinar la frecuencia de los subtipos de Síndromes Mielodisplásicos (SMD) en el Servicio de Hematología del Hospital General de México, S.S.
- 2.- Evaluar la utilidad de las tinciones citoquímicas de PAS (ácido peryódico de Schiff) y Hemosiderina en el diagnóstico diferencial de los SMD y otras hemopatías.
- 3.- Conocer las características clínico - hematológicas, respuesta al tratamiento y sobrevida de los pacientes con SMD.

**JUSTIFICACION**

El presente estudio pretende revisar la metodología diagnóstica de los SMD, dada la importancia del diagnóstico diferencial que clínicamente no ofrece ningún parámetro - que distinga esta entidad de otras hemopatías, con el fin de poder brindar un tratamiento oportuno del cual dependerá la evolución de la enfermedad. Al mismo tiempo se conocerá la frecuencia de esta enfermedad en nuestro medio, así como sus características clínicas, de laboratorio, - respuesta al tratamiento y sobrevida.



**MATERIAL Y METODO**

Se revisó el archivo de expedientes clínicos del Servicio de Hematología del Hospital General de México, del período comprendido de enero de 1983 hasta agosto de 1989.

Todos los casos de SMD fueron reevaluados en base a los datos clínicos y los extendidos de médula ósea con tinciones de Wright, PAS, hemosiderina para reclasificar el diagnóstico de acuerdo a los criterios de la FAB. Se tabularon los datos de edad, sexo, lugar de origen, cuadro clínico, resultados de biometría hemática (Bh) y de médula ósea, tratamiento y sobrevida de acuerdo al formato que se anexa (Anexo 1).

Se revisaron todas las laminillas de extendidos de aspirado de médula ósea (AMO) de los pacientes que contaban con expediente clínico y diagnóstico citomorfológico de SMD. Se utilizaron en la reevaluación diagnóstica los criterios de la FAB para SMD.

Se revisaron las laminillas de cada caso con tinciones citoquímicas de PAS y hemosiderina las que se detallan a continuación:

PAS (Acido Peryódico de Schiff).

Reactivos: 1.- Acido peryódico.

2.- Disulfito potásico.

3.- Acido clorhídrico

Técnica: Fijación de los frotis de médula ósea secados al aire en la solución fijadora de etanol/formaldehído por 5 minutos.

Se enjuaga con agua corriente por 10 segundos, se introduce a la solución A (Acido peryódico en 60 ml. de agua destilada colocado en una cubeta de tinción) por 30 minutos, se vuelve a enjuagar con agua destilada durante 10 minutos, se procede a introducir la laminilla en la solución B (di sulfito potásico en 60 ml de agua destilada, añádirlo a una cubeta de tinción y se añade 2 ml de ácido clorhídrico y se mezcla) por un minuto, se vuelve a enjuagar con agua destilada por 10 segundos, se le agrega el reactivo de Schiff incubándose a 20 - 25°C a obscuras por 30 minutos, se enjuaga nuevamente y se vuelve a introducir en la solución B por 2 minutos y se introduce en agua destilada durante 3 minutos, posteriormente se tiñe con solución de hemalumbre de Mayer durante 3 minutos y se lava con agua corriente por 3 minutos.

**Fundamento:** El ácido peryódico rompe los enlaces carbono-carbono vecinos de polisacáridos (glucógeno) cuando los 2 átomos de carbono llevan grupos hidroxilos. Los grupos alcohólicos se oxidan entonces a aldehídos, que seguidamente pueden ser visualizados en rojo intenso con el reactivo de Schiff (fucsina-ácido sulfuroso).

**Evaluación:** Todas las estructuras que contienen polisacá-

ridos, especialmente glucógeno, se tiñen rojo intenso. Las poblaciones de blastos, que como mínimo permiten reconocer una granulación característica, de granulación gruesa, PAS-positiva, se clasifican generalmente en la serie linfática. Los blasto leucémicos de la serie mieloide son desde difuso hasta de granulación fina, en algunos casos adicionalmente muestran aglomerados gruesos PAS positivos. Los mieloblastos normales eosinófilos y células de la serie roja no interferidos son por el contrario PAS-negativos. Los promielocitos, monocitos, basófilos y toda serie del neutrófilo muestran una coloración roja difusa, que aparece de rojo intenso a medida que aumenta la madurez. Los eritroblastos en el caso de eritroleucemia (M6) y algunas anemias extremadamente hiperregenerativas pueden mostrar una notable reacción de PAS.

#### HEMOSIDERINA.

Reactivos: Formol o Metanol absoluto.

Ferrocianuro de potasio al 2%.

Acido clorhídrico al 2%.

Hematoxilina (Mayer).

Agua destilada.

Técnica: Fijar durante 30 minutos en vapores de formol o

5 minutos en metanol absoluto, lavar con agua -  
destilada, secar, incubar durante 60 minutos en  
una mezcla de partes iguales de: a) solución de  
ferrocianuro de potasio al 2%, b) solución de -  
HCL al 2%, lavar con agua destilada, teñir 10 mi-  
nutos en hematoxilina y lavar durante 10 minutos  
con agua corriente, por último cubrir con glice-  
rina de gelatina.

\* Se requiere testigo para hacer válida la téc-  
nica.

Interpretación: Normalmente se encuentra entre 20 - 50% -  
de los eritroblastos que contienen gránulos de -  
hierro, cuando estos gránulos rodean al núcleo -  
se considera sideroblasto en anillo, lo que uti-  
lizamos para poder diferenciar en las SDM entre  
AR y ARS.

Se excluyeron del estudio los casos diagnóstica-  
dos de SMD secundario a quimioterapia, radiotera-  
pia, neoplasias hematológicas y no hematológicas.  
Se eliminaron del estudio los pacientes que no -  
tenían expedientes completos y los casos con la-  
minillas no valorables para el diagnóstico.

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_  
 Sexo: \_\_\_\_\_  
 Lugar de origen: \_\_\_\_\_  
 Lugar de residencia: \_\_\_\_\_  
 Expediente: \_\_\_\_\_

**DATOS CLINICOS**

Síndrome anémico \_\_\_\_\_  
 Síndrome hemorrágico \_\_\_\_\_  
 Adenomegalias \_\_\_\_\_  
 Hepatomegalia \_\_\_\_\_  
 Esplenomegalia \_\_\_\_\_  
 Fiebre \_\_\_\_\_  
 Dolor óseo \_\_\_\_\_

## DATOS DE LABORATORIO

**BIOMETRIA HEMATICA**

Hb \_\_\_\_\_  
 Ht \_\_\_\_\_  
 CMHbC \_\_\_\_\_  
 Reticulocitos \_\_\_\_\_  
 Plaquetas \_\_\_\_\_  
 Macrocitosis \_\_\_\_\_  
 Microcitosis \_\_\_\_\_  
 Hipocromia \_\_\_\_\_  
 Basofilia difusa \_\_\_\_\_  
 Poiquilocitosis \_\_\_\_\_  
 Leucocitos \_\_\_\_\_  
 Monocitos \_\_\_\_\_  
 Linfocitos \_\_\_\_\_  
 Basófilos \_\_\_\_\_  
 Eosinófilos \_\_\_\_\_  
 Mielocitos \_\_\_\_\_  
 Metamielocitos \_\_\_\_\_  
 Promielocitos \_\_\_\_\_  
 Bandas \_\_\_\_\_  
 Segmentados \_\_\_\_\_  
 Normoblastos \_\_\_\_\_  
 Blastos \_\_\_\_\_

**ASPIRADO DE MEDULA OSEA**

Celularidad \_\_\_\_\_  
 Megacariocitos \_\_\_\_\_  
 Relación E/L \_\_\_\_\_  
 Eritroblastos \_\_\_\_\_  
 Granulocitos juveniles \_\_\_\_\_  
 Granulocitos adultos \_\_\_\_\_  
 Blastos \_\_\_\_\_

**CITOQUIMICA**

	Positivo	Negativo
PAS	_____	_____
Hemosiderina	Intracelular	_____
	Extracelular	_____
	% de Sideroblastos en anillo	_____

Diagnostico Clínico \_\_\_\_\_  
 Morfológico Inicial \_\_\_\_\_

Diagnostico de Revisión \_\_\_\_\_  
 Actual \_\_\_\_\_

**TRATAMIENTO**

	Dosis	Duración
Oximetolona	_____	_____
Prednisona	_____	_____
A	_____	_____
D	_____	_____
Vitamina C	_____	_____
B12	_____	_____
Acido fólico	_____	_____
ARA-C	_____	_____
6-Mercaptopurina	_____	_____

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

Remisión completa \_\_\_\_\_  
 Remisión parcial \_\_\_\_\_  
 Recaída \_\_\_\_\_  
 Fracaso \_\_\_\_\_

	Meses
Sobrevida	_____
Abandono	_____
En control	_____
Falleció	_____

## RESULTADOS:

En el período de 6 años 8 meses, se estudiaron 30 casos - de Síndromes Mielodisplásicos (SMD), los cuales de acuerdo a su frecuencia fueron del tipo III o Anemia Refractaria con exceso de blastos (AREB) 20 (66.7%), seguido por el tipo IV denominado Leucemia Mielomonocítica Crónica - (LMCC) 5 (16.7%), del tipo II o Anemia Refractaria con Síderoblastos en Anillo (ARS) 2 (6.6%) así como del tipo V denominado Anemia Refractaria con exceso de Blastos en Transformación (AREB-T) 2 (6.6%) y finalmente al tipo I conocida como Anemia Refractaria (AR) y que correspondió un caso al 3.3% (Tabla I).

Del grupo total 17/30 (56.6%) fueron pacientes del sexo - masculino y 13/30 (44.4%) al sexo femenino. La relación - masculino femenino fué de 1.3:1 (TablaII).

El rango de edad encontrado fué de 3-81 años con un promedio de 41.7 años, siendo la edad más frecuente entre la - segunda y la tercera década de la vida con 6/30 casos - (20%), seguida de la quinta y sexta década con 5/30 (16.6%) y de la séptima y octava con 5/30 (16.6%) (Tabla III).

Desde el punto de vista clínico dominó el cuadro el síndrome anémico que estuvo presente en los 30/30 casos(100%) seguido del síndrome hemorrágico en 23/30 (76.6%), la infección en 22/30 (73.3%), fiebre en 20/30 casos (66.6%), dolor óseo en 13/30 (43.3%), adenomegalias y hepatomegalia en 7/30 (23.3%) y por último la esplenomegalia en -

6/30 casos (20%) (Tabla IV).

Los resultados de laboratorio revelaron en la biometría - hemática (Bh) alteración de una sola línea celular en 3/30 casos (10%), (2 por anemia y granulocitopenia y 5 anemia y trombocitopenia). Pancitopenia en 19/30 casos (63.3%) (Tabla V).

Se observó al correlacionar los diferentes tipos de SMD con las citopenias periféricas que la pancitopenia acompañó a 15 casos de AREB (75%), bicitopenia a 4 (20%) y la monocitopenia a 2 casos de LMMC que corresponde al 40%.

La cifra de hemoglobina (Hb) se encontró por debajo de 12 gr/100ml en 29/30 (96.6%), la concentración media de hemoglobina corpuscular CMHbC se encontró por debajo de 31% en 11/29 (37.9%) normal en 18/29 (62%); las cifras de reticulocitos oscilaron entre 0.08 - 5.7 con un promedio de 0.76, siendo bajos en 12/19 (63.1%).

Al revisar los extendidos de SP se encontraron las siguientes alteraciones morfológicas: Hipocrómia en 11/30 (36.6%), microcitosis en 8/30 (26.6%), macrocitosis en 6/30 (20%), pioquilocitosis en 5/30 (16.6%) y finalmente basofilia difusa en 4/30 (13.3%). Los neutrófilos totales (NT) en promedio fueron  $2905\text{mm}^3$  con un rango de 78-28350 y las plaquetas oscilaron entre 6000 - 177.000 con un promedio de  $45.082\text{mm}^3$ .

El aspirado de médula ósea (AMO) mostró normocelularidad en 10/30 (33.3%), hiperplasmia en 17/30 (65.6%) e hipoplasia en 3/30 (10%).

celularidad en 3/30 (10%).

En cuanto a la observación de megacariocitos se encontró conservado en 10/30 (33.3%), disminuído en 14/30 (46.6%) y ausentes en 6/30 (20%). La conservación de precursores - eritroides en 9/30 (30%), hiperplasia eritroide en 14/30 - (46.6%) y depresión eritroide en 7/30 (23.3%).

Respecto a la serie granulocítica juvenil (promielocitos, metamielocitos, mielocitos) fué porcentualmente normal en 16/30 (53.3%), disminuída en 13/30 (43.3%) y aumentada en un caso (3.3%), mientras que los granulocitos adultos - (bandas y segmentados) fueron normales en 15/30 (50%), - disminuída en 14/30 (46.6%) y aumentado en 1/30 (3.3%) - (Figura 1).

Se realizaron tinciones de citoquímicas con PAS y Hemosiderina como apoyo diagnóstico en 29 casos, en uno no se - realizó por falta de material adecuado. La tinción de PAS resultó negativa en 23/29 (79.3%), en 6/29 (20.6%) fué reportada positiva con granulación fina, de estos casos, 5 - corresponden al tipo III o AREB (17.2%) y uno al tipo V o AREB-T (3.4%).

Con respecto a la tinción de Hemosiderina ésta se encontró normal en 8/29, disminuída en 6/29, ausente en 1/29 y aumentado en 14/29, de los cuales 10/14 (71.4%) incluyen la presencia de sideroblastos en anillo, destacandose el mayor porcentaje de los mismos (22 - 30%) en los 2 casos de SMD tipo II o ARS (Tabla VI).



El tratamiento se encontró que todos los pacientes han sido tratados con terapia combinada en la que incluye inductores de maduración celular (Vitamina A,D,C,B6,B12, ácido fólico, prednisona, andrógenos) y quimioterapia (Ara-C citosina arabinosido) y 6-Mercaptopurina (6-MP). Fueron tratados con la terapia combinada de oximetolona - prednisona 16/30 (53.3%), oximetolona - prednisona - Ara-C - Vitamina A: 5/30 (16.6%), oximetolona - prednisona - ácido fólico: 4/30 (13.3%), Ara-C - 6-MP - 7/30 (23.3%) y vitamina A,D,C: 3/30 (10%), de los cuales 4 (13.3%) presentaron remisión completa, teniendo la característica de haber sido diagnosticado 2 de AREB, uno de LMMC y el otro de AR, existiendo una recaída en estos pacientes, 26/30 (86.6%), no respondieron al tratamiento y de éstos hubo 4 casos que no recibieron tratamiento (Tabla VII).

En cuanto a la sobrevida se pudo evaluar unicamente en 16/30 (53.3%) en los que el promedio fué de 19.2 meses para el grupo. En cuanto a grupos se dividieron en 3: vivos se encuentran 4/16 (25%), con un rango de 3 - 13 meses y un promedio de 7.5 meses; para los fallecidos 12/16 (75%), el rango fué de 1 - 144 meses con un promedio de 24 meses y 14/30 que abandonaron la consulta tuvieron un rango de 1 - 108 meses y un promedio de 12.8 meses.

# TABLA I

DIAGNOSTICO DE ACUERDO A LA CLASIFICACION DE LA FAB	NUMERO DE PACIENTES	%
ANEMIA REFRACTARIA (A.R.)	1	3.3
ANEMIA REFRACTARIA CON SIDEROBLASTO (A.R.S.)	2	6.6
ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESO DE BLASTOS (A.R.E.B.)	20	66.7
LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRONICA (L.M.M.C.)	5	16.7
ANEMIA REFRACTARIA CON EXCESO DE BLASTOS EN TRANSFORMACION (A.R.E.B.-T.)	2	6.6

TABLA II

SEXO	No. CASOS	%
MASCULINO	17	56.6
FEMENINO	13	44.4

RELACION M:F 1.3:1

TABLA III

EDAD	No. CASOS	%
1 - 10	3	10.0
11 - 20	6	20.0
21 - 30	2	6.6
31 - 40	2	6.6
41 - 50	5	16.6
51 - 60	4	13.3
61 - 70	5	16.6
71 - 80	2	6.6
81 - 90	1	3.3

TABLA IV

## SINDROME MIELODISPLASICO

SINTOMAS Y SIGNOS PREDOMINANTES	No. CASOS	%
SINDROME ANEMICO	30	100.0
HEMORRAGICO	23	76.6
INFECCION	22	73.3
FIEBRE	20	66.6
DOLOR OSEO	13	43.3
ADENOMEGALIA	7	23.3
HEPATOMEGALIA	7	23.3
ESPLENOMEGALIA	6	20.0

## TABLA V

### FRECUENCIA DE LAS CITOPENIAS EN SANGRE PERIFERICA EN PACIENTES CON SMD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

CITOPENIAS	No. CASOS
<u>MONOCITOPENIA</u>	
ANEMIA	2
GRANULOCITOPENIA	0
TROMBOCITOPENIA	1
TOTAL	3 (10.0%)
<u>BICITOPENIA</u>	
ANEMIA Y GRANULOCITOPENIA	3
ANEMIA Y TROMBOCITOPENIA	5
TOTAL	8 (26.6%)
<u>PANCITOPENIA</u>	19 (63.3%)

# MORFOLOGIA DE ASPIRADO DE MEDULA OSEA EN 30 PACIENTES CON SMD

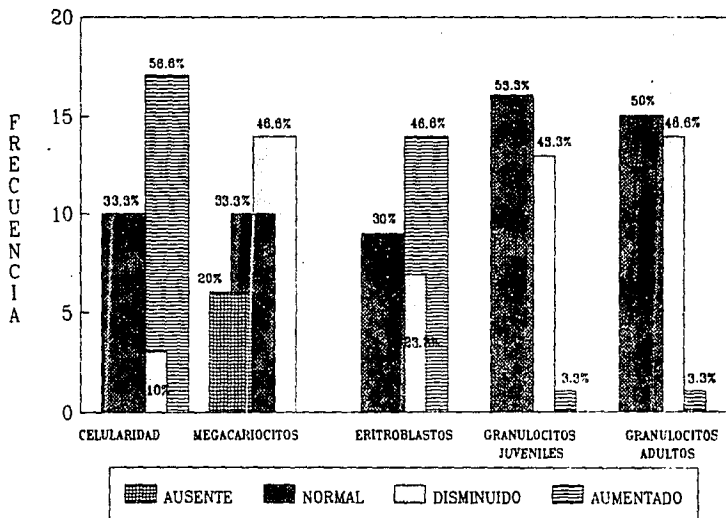


FIGURA 1

# TABLA VI

	No. CASOS	PAS (+)	PAS (-)	HEMOSIDERINA				
				NL	AUM	D	AUS	%SA
AR	1		1		1			
ARS	2		2		2			2
AREB	19	5	14	6	8	5		6
LMMC	5		5	2	1	1	1	
AREB-T	2	1	1		2			2
TOTAL	29	6	23	8	14	6	1	10

NL=NORMAL  
 AUM=AUMENTADO  
 D=DISMINUIDO

AUS=AUSENTE  
 %SA=% SIDEROBLASTOS  
 EN ANILLO



TABLA VII  
TRATAMIENTO

	No. CASOS	%
OXIMETOLONA + PREDNISONA	16	53.3
OXIMETOLONA + PREDNISONA + ARA-C + VITAMINA A	5	16.6
OXIMETOLONA + PREDNISONA + ACIDO FOLICO	4	13.3
OXIMETOLONA + ACIDO FOLICO + B12	4	13.3
VITAMINA A-D-C	3	10.0
6-MERCAPTOPURINA (6-MP)	2	6.6
ARA-C - 6-MP	7	23.3

**DISCUSION:**

Los SMD constituyen un grupo de alteraciones hematológicas con un alto índice de mortalidad, aún y cuando no progresen a leucemia aguda, de allí la importancia de su identificación (1-4,6-10,14,40,52,54).

En la actualidad la clasificación de la FAB permite analizar y comparar informes de respuesta al tratamiento de manera homogénea con los referidos por otros grupos de estudio internacionales, razón por la cual se adoptó en el presente trabajo el criterio de la clasificación referida por la misma, aún y cuando se conoce, que no siempre hay relación entre el curso biológico de la enfermedad y su tipo citológico (1,3,40).

Los datos clínicos y biológicos del grupo de pacientes estudiados coinciden con los referidos en informes previos (2,6,9,11). Se encontró un ligero predominio del sexo masculino, con una relación de 1.3:1. La mitad de los pacientes (56.4%) fueron mayores de 40 años, llamando la atención, que a diferencia de lo generalmente informado, esta serie incluye pacientes entre los 40 a 50 años, una década por debajo de lo referido en la literatura (3,5,8,9,10) y también 6 casos (20%) de la segunda década de la vida. Aún y cuando la muestra del estudio no es muy grande, sugiere que en nuestro país los SMD afectan más frecuentemente a población de adolescentes y adultos jóvenes, aunque debemos considerar que en general el paciente anciano

de la población que atiende este Hospital rechaza la atención médica por lo que no se pueden obtener conclusiones radicales al respecto.

El síntoma principal fué la anemia en todos los pacientes, seguido de hemorragia e infección en la mayoría (75%), lo cual coincide con lo informado en la bibliografía (1-3,5-7,9,11).

Desde el punto de vista de laboratorio, la biometría hemática reveló anemia en el 100% de los casos con cifras debajo de los 12gr/100ml de Hb, llamando la atención el que sólo en 6 (20%) se observó macrocitosis, siendo que es la anemia macrocítica la que se refiere como la más frecuente (6,9,14,60); en cambio en la serie estudiada la anemia más frecuente fué la normocítica normocrómica (60%) (1,11,55), seguida de anemia hipocrómica en 11 (36.6%) con - - CMHbC por debajo de 31%. Esto puede deberse a que el tipo de población atendida del grupo de estudio fué foránea 16 pacientes (53.3%), en su mayoría obreros y campesinos con deficiente alimentación y/o parasitosis agregadas, lo que generalmente redundaba en anemias crónicas carenciales. Sin embargo, por falta de recursos no se pudieron realizar de terminaciones séricas de hierro y/o vitamina B12 y folatos, lo que hubiera podido confirmar lo antes mencionado. El 63% de los pacientes presentó pancitopenia al momento del diagnóstico y en 4 (26%) se observó bicitopenia, motivo por el cual se hizo necesaria la toma de médula ósea

por aspiración estudio que nos permitió realizar el diagnóstico (1,3,6-9,22,30,32).

Con referencia al tipo más frecuente de SMD, no se encontró diferencia de lo mencionado por otros autores, ya que el 66.7% correspondió al tipo III o AREB (1-10,18-19,52).

La evaluación de la utilidad de los métodos citotóxicos de apoyo diagnóstico reveló lo informado por otros autores, ya que concordamos en que la técnica de PAS no es determinante para el diagnóstico de los SMD, ya que puede ser positiva o negativa; sin embargo con referencia al tipo de población atendida en este hospital se considera útil para diferenciar anemias carenciales como la megaloblástica de la eritroleucemia (29,48).

Con respecto a la tinción de hemosiderina, los resultados obtenidos concuerdan con los de otros autores, confirmando que su mayor utilidad radica en la diferenciación de entre los SMD tipo I o AR y tipo II o ARS, ya que el porcentaje de sideroblastos en anillo es evidentemente mayor del 15% en la ARS.

En el resto de los SMD puede encontrarse, como lo reportan estos resultados normal, aumentada, disminuida o incluso ausente (29,47-48).

En la evolución de los SMD se encontró que debido a la falla medular habitual, la infección y la hemorragia fueron las complicaciones más frecuentes y la causa de muerte más importante en 12 casos (40%) con una vida media para

este grupo de fallecidos de 24 meses, lo cual no difiere de otros informes (1-2,6,9,52-54,58,60). Actualmente estan vivos 4/16 (25%) de los pacientes estudiados cuyo promedio de vida es de 7.5 meses.

A diferencia del 33% de casos informados en otras series que evolucionan a leucemia (1-2,7,9,10,40,45) solamente - en un paciente hubo franca transformación leucémica (3.3%) llamando la atención su estirpe linfoide (8,15,37), sin embargo se observó variación de una forma de SMD a otra - en 3 pacientes (10%), uno del tipo II al tipo III (3.3%) y 2 del tipo III al tipo IV (6.6%) (6-8,15,37). Esto pudiera deberse al corto tiempo de observación de los pacientes estudiados (menor de 2 años) que difiere del tiempo de observación mayor de 4 años informado por la mayoría de los autores (1-2,6-8,11,38,40,45,52-55,60).

Debido a la diversidad de esquemas de tratamiento empleados en los diferentes tipos de SMD de esta serie que incluye quimioterápicos (Ara-C, 6-MP), inductores de maduración (vitamina A,D,C,B6,B12,ácido fólico, prednisona) - no podemos hacer referencia en relación a la evolución y sobrevida, sin embargo sabemos que aún y cuando se han logrado algunas respuestas con Ara-C a dosis bajas o con otros tipos de quimioterapia agresiva de corta duración, en general la experiencia es que el curso del padecimiento hasta ahora no se ha modificado en forma significativa (59,62-70,72,76).

**CONCLUSIONES:**

- 1.- En la población de estudio del Hospital General de México los pacientes con SMD son una década más jóvenes e incluyen adolescentes a diferencia de lo informado en la literatura.
- 2.- Se encontró un franco predominio de anemia normocítica normocrómica a diferencia de la anemia macrocítica habitual de esta enfermedad, la cual coincide con lo informado por otros autores mexicanos y difiere del resto de la bibliografía internacional.
- 3.- Se corroboró la utilidad de la clasificación de la FAB para los SMD.
- 4.- Se confirma la utilidad de la hemosiderina para el diagnóstico entre AR y ARS, así como la tinción de PAS en el diagnóstico diferencial con anemias carenciales y eritroleucemia.
- 5.- Para poder evaluar la evolución y respuesta al tratamiento es necesario establecer protocolos estandarizados de terapia para cada uno de los tipos de SMD.
- 6.- Se deben tomar medidas de información adecuada al paciente sobre su enfermedad para que permitan un correcto seguimiento de los pacientes y evitar el abandono del tratamiento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Aviles AM., Romero N., García L.D., Gómez J., Llaven G.J.: Síndrome Mielodisplásicos: Un análisis retrospectivo de 72 casos. Rev. Invest clín (Mex): 1988, 40:161-165.
2. Giralt M., Rubio-Felix D., Sala F., Perdiguer L., Raichs A: Semiología clínica, evolución y terapéutica de los Síndromes Mieloplásticos. Sangre: 1985, 35:705-711.
3. Ruiz AGJ.: Síndromes Mielodisplásicos. Medicine: 1984, 556-560.
4. García VV., Gutierrez RM.: Síndrome Mielodisplásicos: Rev Med Hosp Gral Mex: 1988, 51(3):135-141.
5. Sans-Sabrafen J., Woessners S.: Síndromes Mielodisplásicos: Delimitación del concepto, Nosología y clasificación de los Síndromes Mielodisplásicos. Sangre: 1985, 35:633-637.
6. Vallespi T., Torrabadella M., Irrigüible AJD., Acevedo AJG. Triginer J.: Myelodysplastic Syndromes: a study of 101 cases according to the FAB classification. Br J. Haematol: 1985, 61:83-92.
7. Koffler HP.; Myelodysplastic Syndromes (Preleukemia). Semin Haematol. 1986, 23(4):284-299.
8. Photo Beris: Primary Clonal Myelodysplastic Syndromes; Semin Hematol: 1989, 26(3):216-233.
9. Sanchez Fayos J., Calabuig T., Prieto E., Bosch JM. y Sanchez Guilarte J.: Síndromes Mielodisplásicos. Medicine: 1989, agosto(I):438-443.
10. Tricott G.: ANNOTATION: Evolution of the Myelodysplastic Syndromes. Br J. Haematol: 1986, 63:609-614.
11. Aviles AM.: Síndromes Mielodisplásicos. Rev medicina interna (Mex) 1987.
12. Jacobs A.: Annotation: Primary Acquired Sideroblastic Anemia Br J. Haematol: 1986, 64:415-418.
13. Sylvia S. Bottomley: Anaemia Sideroblastic: Clin Haematol: 1982, 11 (2):389-409.
14. Beris Ph, Graf J. and Miescher P.A.: Primary Acquired Sideroblastic and Primary Acquired Prefactory Anaemia: Semin Haematol: 1983, 20 (20): 101-113.

15. Cazzola M, Barosi G; Gobbi P.G., Invernizzi R., Ricardi A. Ascari E.: Natural History of Idiopathic Refractory Sideroblastic Anemia : Blood. 1988, 71(20): 304-312.
16. Kushner J.P., Lee G.R., Wintrobe M.M., and Cartwright G.E.: Idiopathic Refractory Sideroblastic Anemia : Clinical and Laboratory Investigation of 17 Patients and Review of the Literature. Medicine. 1971, 50(3):139-157.
17. Bennet Jm., Catovski D., Daniel T., Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C (FAB).; Proposals for the clasification of the myelodysplastic Syndromes. Br. J. Haematol 1982, 51:189-199.
18. Vanderweide, Sizoo W, Krefft J., Langenhuijsen MMAC.: Myelodysplastic Sindromes: Analysis of Morphological Features Related to the FAB-Clasification. Eur. J. Haematol: 1988, 41:58-61.
19. Villegas A., Guerra JL, del Potro E, Espinos D.: Morfología y citoquímica en el diagnóstico de los Síndromes Mielodisplásicos. Sangre: 1985, 35:638-649.
20. Amenomorin-T, Tomogaga M., Junnai I., et al : Cytogenetic and Cytochemical Studies on Progenitor Cells of Primary Acquired Sideroblastic Anemia (PASA): Involvement and Mosaicism with Normal Clone. Blood: 1987, 70:1367-1372.
21. Okuda T., Yokata S., Maekawat et al: Cytogenetic Evidence for a Clonal Involvement of Granulocyte - Macrophage an Erytroid Lineages in a Patient with Refractory Anaemia. Acta Hematol: 1988, 80:110-115.
22. Jacobs A.: Myelodysplastic Syndromes: Pathogenesis Functional Abnormalities and Clinical Implications. J. Clin Pathol: 1985, 38:1201-1217.
23. Kuriyama K., Tomanaga M., Matsuo T. et al: Diagnostic significance of detecting pseudo-pelger-huet anomalies and Micromegakaryocytes in myelodysplastic Syndromes. Br. J. Haematol: 1986, 63:665-669.
24. Boogaerts M.A., Nelissen V., Roelant C., and Goossens W. Blood Neutrophil Function in primary Myelodysplastic Syndrome. Br. J. Haematol: 1983, 55:217-227.
25. Bendia-Hasen- K., Kerndrup G.; Myeloperoxidase deficient in polymorphonuclear leucocytes V. Relation to neutrophil alkaline phosphatase activity and FAB classification in the Myelodysplastic Syndromes. Scand J. Haematol. 1985, 35:197-200.
26. Bernd MC., Kabral A., Grimsley P. et al: An Acquired Bernard Soulier-like platelet defec associated with juvenile Myelodysplastic Syndromes. Br. J. Haematol: 1988, 68(1):97-101.



27. Mufti GJ., Figes A., Hamblin TJ., Oscier DG., Copplestone A: Immunological Abnormalities in Myelodysplastic Syndromes I. Serum immunoglobulins and Autoantibodies. Br. J. Haematol: 1986, 63:143-147.
28. Copplestone JA., Mufti GJ., Hamblin TJ., Oscier DG: Immunological abnormalities in Myelodysplastic Syndromes II.- Coexistent lymphoide or plasma cell neoplasma: a report of 20 cases unrelated to chemotherapy. Br. J. Haematol: 1986, 63:149-153.
29. Giral M., Zubizarreta A., Raichs A: Diagnóstico citológico de las Anemias refractarias. Sangre: 1976, 21(3B):579-602.
30. Kerndrup G., Pedersen B., Ellegaarel J., and Hokland P.: Prognostic Significance of some clinical morphological and cytogenetic findings in refractory anaemia (RA) and RA with sideroblast. Blut: 1986, 52:35-43.
31. Barbara C. Wolf and Richard S. Neiman: The bone marrow in myeloproliferative and dysmyelopoietic syndromes. Haematol oncol clinic north Am: 1988, 2(4):657-667.
32. Tricott G., De Wolf-Peeters C., Hendrickx B. and Verwilghen RL. Bone marrow histology in myelodysplastic syndromes. I. Histological findings in myelodysplastic and comparison with bone marrow smears. Br.J. Haematol: 1984, 57:423-430.
33. Tricott G., De Wolf-Peeters C., Vlitinck R., and Verwilghen RL. Bone marrow histology in myelodysplastic syndromes: II. Prognostic value of abnormal localization of immature precursors in MDS. Br.J. Haematol: 1984, 58:217-225.
34. Nand S. and Godwin JE.: Hipoplastic myelodysplastic syndromes. Cancer: 1988, 62:958-964.
35. Delacrétaz F., Schidt PM., Piguet D., Bachmann F., and Costa J.: Histopathology of myelodysplastic syndromes: The FAB classification (proposals) applied to bone marrow biopsy. Am.J.Clin.Phatal: 1987, 87:180-186.
36. Yunis JJ., Lobeli M., Arnesen MA., Oken MM. et al: Refined Chromosome study helps define prognostic subgroups in most patients with primary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. Br.J. Haematol: 1988, 68:189-194.
37. Yunis JJ., Rydell RE., Oken MM., et al: Refined cromosome analysis as an independent prognostic indicator in the Novo Myelodysplastic Syndromes. Blood: 1986, 67(11)1721-1730.
38. Gyger M., Rivard CI., D'angelo G., et al: pronostic value of clonal chromosomal abnormalities in patients with primary myelodysplastic syndromes. Am.J.Haematol: 1988, 28:13-20.

39. Knapp RH., and Dewald GW.: Cytogenetic studies in 174 consecutive patients with preleukemia or myelodysplastic syndromes. *Mayo Clin proc*: 1985, 60:507-516.
40. Jacobs RH., Cornbleet MA., Wardiman JW. et al: Prognostic implications of morphology and kariotype in primary myelodysplastic syndromes. *Blood*: 1986, 67(6):1765-1772.
41. Pintado T., Ferro MT., San Roman C., Mayato M. and Laraña J. Clinical correlations of the 3q21; q26 cytogenetic anomaly. *Cancer*: 1985, 55:535-541.
42. Peters SW., Clark RE., Hoy T., et al: DNA content an cell cycle analysis of bone marrow cells in myelodysplastic syndromes (MDS). *Br.J. Haematol*: 1986, 62:239-245.
43. Clark R., Stephen-peters MB., Terry-Hoy SC. et al: Prognostic importance of hypodiploid hemopoietic precursors in myelodysplastic syndromes. *N. englan J. Med*: 1986, 314(23) 1472-1475.
44. Nimer SD., Golde DW.: The 5q-abnormality. *Blood*: 1987, 70:1705-1712.
45. Dormer P., Hershko C., Voss R. and Wilmanms W.: Myelodysplastic syndromes: evolution of overt leukemia by one o several steps of transformation. *Br. J. Haematol*: 1987, 67:141-146.
46. Sandberg AA.: The chromosomes in human leukemia. *Semin Haematol*: 1986, 23:201-217.
47. Kass Lawrence and Jules M. Elias: Cytochemistry and immunocytochemistry in bone marrow: Examination: Contemporary techniques for the diagnostic of acute leukemia and myelodysplastic syndromes: A combined approach. *Haematol oncol clin north Am*: 1988, 2(4):537-555.
48. Rodriguez Fernandez J.M.: Aspectos citocímicos de las anemias refractarias. *Sangre*: 1976, 21(38):603-615.
49. Scott CS., Cahill A., Binoe AG., Ainley MJ., Hough D. and Roberts BE.: Esterase cytochemistry in primary myelodysplastic and megaloblastic anaemias: Demostration od abnormal staining patterns associated with dysmyelopoiesis. *Br. J. Haematol*: 1983, 55:411-418.
50. Yoshida Y., Oguma S., Uchino H. et al: Significance of ring sideroblast in refractory anaemia with exceso of blast. *Br.J. Haematol*: 1988, 68:119-120.
51. De Planque MM., Kluin-Nelemans HC., Van kriecken HJM. et al: Evolution of acquired severe aplastic anaemia to myelodysplasia and subsequent leukemia in adults. *Br. J. Haematol*: 1988, 70:55-62.

52. Coiffier B., Adeleine P., Viala J.J., Bryon P.A., et al: Dysmyelopoietic syndromes: A search for prognostic factor in 193 patients. *Cancer*: 1983, 52:83-90.
53. Sans M.A., Lorenzo J.L., Sans S.G., Garcia S., Amigo V. et al: Factores pronósticos en los síndromes mielodisplásicos: Validación de modelos predictivos de supervivencia obtenidos mediante análisis de multivariante. *Sangre*: 1988, 33(2): 121-126.
54. Coiffer B., Adeline P., Gentil Homme O., et al: Myelodysplastic syndromes: A multiparametric study of prognostic factors in 336 patients. *Cancer*: 1987, 60:3029-3032.
55. Scozec J.-Y., Imbert M., Crofts M., et al: Myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia. A study of 28 cases presenting with borderline features. *Cancer*: 1985, 55:2390-2394.
56. Geissler K., Hinferberger W., Jager V., et al: Deficiency of pluripotent hemopoietic progenitor cells in myelodysplastic syndromes. *Blut*: 1988, 57:54-49.
57. Kantarjian H.M., Keating M.J., Walters R.S., et al: Therapy-Related leukemia and myelodysplastic syndrome: Clinical cytogenetic and prognostic features. *J. Clin Oncol*: 1986, 4:1748-1757.
58. Muffy G.J., Stevens J.R., Oscier D.G., Hamblin T.J., and Machin D.: Myelodysplastic syndromes: A scoring system with prognostic significance. *Br.J. Haematol*: 1985, 59:425-433.
59. Baby G.C., Gabourel J.D., Limmann J.W. :Glucocorticoid therapy in the preleukemic syndrome (hemopoietic dysplasia). *Ann inter med*: 1980, 92:55-58.
60. Riccardi A., Giordano M., Giordano P., Cassano E. et al: Prognostic parameters in myelodysplastic syndromes: A multiple regression analysis. *Eur J. Haematol*: 1988,40:158-162.
61. Worley A., Oscier D.G., Stevens J. et al: Prognostic features of chronic myelomonocytic leukemia: A modified Bournemouth Score gives the best prediction of survival. *Br. J. Haematol*: 1988, 68:17-21.
62. Griffin J.D., Spriggs D., Wisch J., and Kufe D.: Treatment of preleukemic syndromes with continuous intravenous infusion of Low-Dose cytosine Arabinoside: *J. Clin Oncol*:1985,3(7): 982-991.
63. Wisch J.S., Griffin J.D., and Kufe D.W.: Response of preleukemic syndromes to continuous infusion of Low-Dose cytarabine. *N. England J. Med*: 1983, 309:1599-1602.

64. Chesson BD., Simon R.: Low-Dose Ara-C in acute non lymphocytic leukemia and myelodysplastic syndromes: A Review of 20 years experience. *Semin oncol*: 1987, 14(2): 126-133.
65. Buzaid AC., Garewal HS., Greenberg BR.: Management of myelodysplastic syndromes. *AM J. Med*: 1986, 80:1149-1157.
66. Tricott G., Lauer R., Appelbaum FR., Jansen J. and Hoffman R. Management of the myelodysplastic syndromes. *Semin oncol*: 1987, 14(4): 444-453.
67. Tricott G., Boogaerts MA., and Verwilghen RL.: Treatment of patients with myelodysplastic syndromes: A review. *Scand J. Hematol*: 1986, 36 (supp 45): 121-127.
68. Kantarjian HM., Keating MJ.: Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndromes. *Semin oncol*: 1987, 14(4):435-443.
69. Tricott G., and Boogaerts MA.: The role of aggressive chemotherapy in the treatment of the myelodysplastic syndromes. *Br.J. Haematol*: 1986, 63:477-483.
70. Kufe DW., Spriggs DR., Griffin JD.: Pharmacologic studies of Low-Dose and High-Dose continuous infusion Cytosine arabinoside. *Semin oncol*: 1987, 14(2) supp-1: 149-158.
71. Ruutu T., Violin L., and Tenhunen R.: Haem arginate as a treatment for myelodysplastic syndromes. *Br.J. Haematol*: 1987, 65:425-428.
72. Leoni F., Ciolli ST., Longo G., Messori A., Ferrini PR.: 13 cis- retinoic acid treatment in patients with myelodysplastic syndromes. *Acta Hematol*: 1988, 80:8-12.
73. Swanson G., Picozzi V., Morgan R., Hecht F., Greenberg P.: Responses of hemopoietic precursors to 13 cis retinoic acid and 1,25-Dihydroxivitamin D<sub>3</sub> in the myelodysplastic syndromes. *Blood*: 1986,67(4): 1154-1161.
74. Koeffler H., Heitjan D., Mertelsmann R., Kolilr J. et al: Randomised study of 13-cis retinoic acid Vs placebo in the myelodysplastic syndromes. *Blood*: 1988,71(3):703-708.
75. Kerndrup G., Hansen KB., Pedersen B. et al: Primary myelodysplastic syndromes: Treatment of 6 patients with 13-Cis retinoic acid. *Scand J. Hematol*: 1986, 36(supp45):128-132.
76. Clark. RE., Ismail SAD., Jacobs A., Payne H., and Smith SA.: A randomized trial of 13 cis retinoic with or without cytosine arabinoside in patients with the myelodysplastic syndrome. *Br. J. Haematol*: 1987, 66:77-83.

77. Gasner B., Volkers B., Greher J., et al: Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. A Phase I/II trial. *Blood*: 1989, 73(1):31-37.
78. Kobayashi Y., Tetsuro Okabe., Ozawa K., Shigeru Chiba, et al: Treatment of myelodysplastic with recombinant human granulocyte-colony-stimulating factor: A preliminar report. *Am J. Med*: 1989, 86:178-182.
79. Appelbaum FR., Storb R., Ramberg RE., et al: Treatment of preleukemic syndromes with Marrow transplantation. *Blood*: 1987, 67(1):92-96.
80. Belanger R., Gyger M., Perreault C., et al: Bone marrow transplantation for myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol*: 1988, 69:29-33.