



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
MEDICAL CENTER I.A.P

“ESTUDIO CORRELACIONAL ENTRE LA BIOPSIA DE
MÉDULA ÓSEA Y EL ESTUDIO CITOGENÉTICO EN
LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SM)”

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
PATOLOGÍA CLÍNICA

P R E S E N T A:

DRA. GLORIA ARACELI MENDOZA BALLESTEROS

ASESORES:

DR. LUIS CARLOS MORENO LÓPEZ

DR. CARLOS ORTIZ HIDALGO

DRA. C.H. MÓNICA G. HERNÁNDEZ BARRAGÁN



MEXICO, D.F. JULIO 2014



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 esta 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.

“ESTUDIO CORRELACIONAL ENTRE LA BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA Y EL ESTUDIO CITOGENÉTICO EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SM)”

Dr. Luis Carlos Moreno López

Profesor Titular del Curso de Patología Clínica y Asesor de Tesis

Jefe de la División de Laboratorio

The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

Dr. Carlos Ortiz Hidalgo

Asesor de Tesis

Jefe del servicio de Anatomía Patológica

The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

Dr. José Halabe Cherem

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación

The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

AGRADECIMIENTOS

A mis profesores de la especialidad, Luis Carlos Moreno López, Pedro Álvarez Sánchez, Antonio Salas Ramírez, Marcela Núñez, Javier Bautista, a todo el personal de Laboratorio clínico y de Banco de sangre por todas sus enseñanzas, paciencia, tiempo.

Un especial agradecimiento al Dr. Carlos Ortiz Hidalgo, por asesorarme en este trabajo, por el apoyo del Servicio de Anatomía Patológica Quirúrgica y Molecular, donde también encontré una guía importante y mucho apoyo.

A mis compañeros residentes, América Ramírez, por su apoyo, fraternidad, amistad, durante estos tres años, por todo el tiempo que pasamos juntas y que invertimos, incluso horas extra para seguir aprendiendo de distintas áreas de ésta especialidad.

A María Góngora, y Arturo González por su incondicional apoyo y compañerismo, durante estos dos años juntos.

Y a mis padres por su apoyo incondicional en todos los ámbitos en este largo camino de estar lejos de casa.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
MEDICAL CENTER I.A.P**

**“ESTUDIO CORRELACIONAL ENTRE LA BIOPSIA DE
MÉDULA ÓSEA Y EL ESTUDIO CITOGENÉTICO EN
LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SM)”**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
PATOLOGÍA CLÍNICA**

P R E S E N T A:

DRA. GLORIA ARACELI MENDOZA BALLESTEROS

ASESORES:

DR. LUIS CARLOS MORENO LÓPEZ

DR. CARLOS ORTIZ HIDALGO

DRA. C.H. MÓNICA G. HERNÁNDEZ BARRAGÁN



MEXICO, D.F. JULIO 2014

INDICE

Contenido	Página
Introducción	1
Antecedentes	5
Síndromes Mielodisplásicos	9
Técnica y reporte de resultados en la toma de biopsia de médula ósea	11
Estudio citogenético en los síndromes mielodisplásicos, búsqueda de cariotipo	18
Planteamiento del problema	21
Justificación	23
Objetivo General	25
Objetivos Específicos	25
Material y Métodos	26
Tipo de estudio	26
Criterios de inclusión	26
Criterios de exclusión	26
Variables dependientes	26
Límites	26
Diseño del estudio	26
Reporte de resultados	28
Relación encontrada entre la biopsia y estudio citogenético	30
Discusión	35
Conclusión	38
Referencias bibliográficas	40
Figuras de citogenética	43
Figuras microscópicas de biopsia de médula ósea	46
Anexos	51

“ESTUDIO CORRELACIONAL ENTRE LA BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA Y EL ESTUDIO CITOGENÉTICO EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SM)”

LABORATORIO CLÍNICO Y DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA
Y MOLECULAR DEL CENTRO MEDICO ABC

Autor: Gloria Araceli Mendoza Ballesteros

Asesores:

Dr. Luis Carlos Moreno

Dr. Carlos Ortiz Hidalgo

Dra. C.H. Mónica G. Hernández Barragán

INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos fueron descritos a inicios del siglo XX en pacientes con falla medular, citopenias periféricas y morfología medular anómala (1). Hoy en día, se definen como un conjunto de patologías de las células progenitoras hematopoyéticas secundarias alteraciones clonales mieloides.

De acuerdo al Sistema Internacional de nomenclatura citogenética, una clona se define cuando uno de los siguientes se encuentra presente: 1) que por lo menos dos células tengan el mismo reordenamiento estructural (translocación, deleción, inversión), 2) que por lo menos dos células tengan ganancia del mismo cromosoma o 3) que tres células tengan pérdida del mismo cromosoma (2) (3).

Estas alteraciones clonales presentes en los síndromes mielodisplásicos, se traducen en una producción de elementos celulares hematopoyéticos anormales, que se pueden observar en la biopsia de médula ósea como displasia (alteración en la morfología y elementos hematopoyéticos) más la anomalía en el desarrollo de una o más líneas hematopoyéticas, y apoptosis acentuada. Lo anterior se manifiesta como citopenias en sangre periférica, como anemia, neutropenia o trombocitopenia, ocasionando, como manifestaciones clínicas, síndrome anémico, infecciones y sangrados (2) (4) (5).

La primera clasificación diagnóstica de los SMD fue establecida en 1982 por el grupo Franco-Americano-Británico (FAB) que se mantuvo en vigor hasta la revisión realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2002 (4).

Los SMD incluyen diferentes tipos de entidades tales como la anemia refractaria, la anemia refractaria con sideroblastos en anillo, anemia refractaria con displasia multilineaje, citopenia refractaria con displasia multilineaje con anillos en sideroblastos, anemia refractaria con exceso de blastos, SM con delección del cromosoma 5q y los SMD no clasificables (6).

En las siguientes tablas se muestra la clasificación de síndromes mielodisplásicos según la OMS y la FAB.

CLASIFICACIÓN DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE LA OMS.
Displasia unilínea con citopenia refractaria (RCUD)
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS)
Citopenia refractaria con displasia multilineaje (RCMD)
Anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB-1)
Anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB-2)
Síndrome mielodisplásico no clasificable (MDS-U)
Síndromes mielodisplásico con delección del 5q

RCUD: Refractory cytopenia with unilineage dysplasia

RARS Refractory anemia with ringed sideroblasts

RCMD: refractory cytopenia with multilineage dysplasia

RAEB-1: Refractory anemia with excess blasts-1

RAEB-2: Refractory anemia with excess blasts-2

MDS-U: Myelodysplastic syndrome unclassified

CLASIFICACIÓN DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS SEGÚN LA FAB (FRENCH-AMERICAN-BRITISH).

Anemia refractaria (AR)

Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSR)

Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB)

Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T)

Leucemia mielomonocítica crónica

La mayoría de estos síndromes se presenta *de novo*, sin embargo, algunos pueden ser secundarios a exposición a agentes alquilantes de tratamientos quimioterapéuticos, exposición a radiación y exposición a bencenos (6).

El valor del estudio citogenético no es nuevo, fue establecido desde 1993 para pronóstico y riesgo de transformación durante el curso clínico del paciente (7). Se considera que los hallazgos de anomalías cromosómicas en esta entidad pueden encontrarse en un 40-70% de los pacientes con síndromes *de novo*, que pueden ser distintos de aquellos pacientes que presentan SM relacionados con tratamiento, quienes pueden presentar anomalías cromosómicas hasta en un 95%(7).

Respecto a la morfología en el estudio de médula ósea, se ha observado que estas patologías se caracterizan por presentar hiper celularidad, apoptosis marcada y generalmente menos de 20% de blástos. Hay presencia de anomalías morfológicas en las tres series hematopoyéticas. Se han encontrado en la serie granulocítica, granulación aberrante y segmentación nuclear anormal. En la serie eritroide hay presencia de cambios megaloblastoides, macrocitosis, lobulación nuclear, apoptosis, vacuolas citoplasmáticas y en ocasiones sideroblastos en anillo. Los megacariocitos pueden ser pequeños (micromegacariocitos) presentar hipogranulación citoplásmica y tener núcleos múltiples e hipolobulados (6).

Es conocido que el fenotipo celular depende de las características genéticas propias de cada célula; es decir, que la forma celular depende de la expresión de ciertos genes. En este trabajo evaluamos a los pacientes con SM de forma conjunta integrando las alteraciones citogenéticas con los cambios estructurales morfológicas en pacientes con SM.

ANTECEDENTES

Linman y Bagby en 1978, describieron que existía un síndrome hematológico que precedía a la leucemia linfocítica aguda, al cual se le denominó síndrome de preleucemia o displasia hematopoyética. Ellos la describieron como la etapa de un trastorno mieloproliferativo multifásico agregando que se veían afectadas todas las líneas celulares de la médula ósea, iniciando con alteraciones en la línea eritroide, como una anemia sideroblástica y progresando hasta afectar megacariocitos y plaquetas, finalizando con la afección de granulocitos, monocitos o ambos, y evolucionando a leucemia linfocítica aguda mielomonoblástica(8).

En el año de 1982, Bennett y col. propusieron la clasificación diagnóstica para síndromes mielodisplásicos. Estas descripciones se basaron en la importancia de los datos citogenéticos y en cultivos de médula ósea, así como en el impacto pronóstico. El reconocimiento de la categoría RAEB (Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación) contribuyó al estudio en la patogenia de los pacientes con leucemia mieloide aguda (9).

En 1985 se realizó un estudio donde se evaluaron a 141 pacientes con SMD, clasificándolos por los criterios FAB, y se les dio seguimiento durante un período de 4 a 192 meses y se les asignó la puntuación de 1 a quienes tenían blastos de médula ósea $\leq 5\%$, plaquetas $\leq 100 \times 10^3 /\mu\text{L}$, neutrófilos $\leq 2,5 \times 10^3 /\mu\text{L}$ y Hb $\leq 10 \text{ g / dl}$. Encontraron que no había diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que obtuvieron una puntuación 0 o 1 con aquellos con puntuación entre 2 y 3, por lo que posteriormente los pacientes fueron reagrupados en tres categorías, Grupo A (puntuación 0 o 1), Grupo B (puntuación 2 o 3), Grupo C (4 puntos), obteniendo diferencia significativa ($p < 0,00001$) en la supervivencia entre cada uno de los tres grupos lográndose separar los pacientes con AR, RAS, AREB en grupos de pronóstico en favorable y malo, y logrando la utilización de una fuente de apoyo para estadificación y tratamiento en pacientes con este síndrome.

Ese estudio también corroboró que las muertes por citopenias eran más frecuentes que las debidas a la transformación a leucemia mieloide aguda (10).

Posteriormente el siguiente año se describieron las anormalidades cromosómicas clonales presentes en médula ósea de 19 pacientes a los que se les hizo diagnóstico de SM. En este estudio se reportaron como las anomalías más frecuentes la trisomía 8 (9 pacientes), la supresión de 5q (4 pacientes), supresión de 20q (4 pacientes), de los dos pacientes restantes, desarrollaron un cariotipo anormal en el momento de la transformación leucémica. La supervivencia media fue de 32 meses en pacientes con cariotipo anormal, y 48 meses para aquellos con un cariotipo normal. Sin embargo, no se relacionaron subtipos histológicos particulares; en este estudio, la morfología y cariotipo juntos fueron los mejores indicadores para SM (11).

En 1988 Billström y col. realizaron un estudio en el que se evaluó el tiempo de supervivencia y tasa de progresión a leucemia en pacientes con SM primarios. En este estudio se observó que aquellos pacientes con múltiples anomalías cromosómicas se asociaban fuertemente a mal pronóstico. La presencia de delección (5q) como la única anomalía se asoció con la supervivencia de 36 meses, mientras que la monosomía 7 era un signo de mal pronóstico con supervivencia de alrededor de 6 meses, y respecto al desarrollo de leucemia no se encontró correlación con el número de anormalidades cromosómicas (12).

En seguida, se evaluaron las anormalidades clonales genéticas del cariotipo, en una muestra de 124 pacientes con diagnóstico de SM, y se encontró que los pacientes que tuvieron muchas anormalidades genéticas en el cariotipo durante la evolución de su enfermedad se debían a una expansión clonal de una clona que no era detectada de manera inicial. Esto contribuyó a la determinación de la progresión de la enfermedad con ayuda del cariotipo (13).

Se realizó un análisis intensivo de los pacientes, reevaluando a aquellos pacientes con estudio de médula ósea y estudio citogenético indicando que las principales variables que tienen impacto en la evolución de la enfermedad en

pacientes que evolucionan a leucemia mieloide aguda fueron las anormalidades citogenéticas, porcentaje de mieloblastos en médula ósea y número de citopenias; se incluyeron también edad y el género. Dentro de las alteraciones citogenéticas se incluyeron $-Y$, del (5q), del (20q) con buen pronóstico; se consideró pronóstico malo a aquellos que tenían tres o más anomalías cromosómicas o que incluso tenían anormalidades del cromosoma 7; los pronósticos intermedios fueron de las otras anormalidades. Seguido a esto, realizaron un análisis multivariante en el cual combinaron estos subgrupos citogenéticos, el porcentaje de blastos en médula ósea y el número de citopenias para generar así un modelo de pronóstico de utilidad para toma de decisiones respecto al tratamiento (14).

Haase D. y col. mencionaron que la heterogeneidad en los SMD lleva a la situación paradójica de que las anomalías cromosómicas poco comunes se pueden observar con frecuencia, y que para ser una proporción relevante de anormalidades, su impacto pronóstico continúa siendo desconocido. También mencionaban que la mitad de los pacientes quienes tienen cariotipo normal serían de utilidad para tener más precisión en el diagnóstico, incluso analizar polimorfismos, en relación a que en disomía uniparental había pérdidas o ganancias constitucionales. Así mismo, ellos sugirieron que el estudio citogenético seguirá siendo el “estándar de oro” para diagnóstico (15).

Actualmente se han realizado sistemas de puntuación pronóstica en pacientes con SM tales como el de la OMS y en el Centro de Cáncer MD Anderson, estas puntuaciones, se utilizan tanto para evaluar la supervivencia como la progresión a LMA. Ambos sistemas se ha realizaron con información en base a los datos de la sobrevida de pacientes con SM primario, que inicialmente fueron clasificados según la FAB y que también fueron tratados con terapia complementaria. El IPSS y IPSS -R se basan en información sobre la historia natural de los SM en pacientes no relacionados con tratamiento y este se basa en la clasificación de la OMS. La diferencia radica en que aquí se agregan más datos como la necesidad de transfusiones y la citogenética. En cambio, el modelo del Centro de Cáncer MD Anderson, utiliza otros datos como la edad, estado funcional,

grado de citopenias, porcentaje de blastos en la médula ósea y en sangre, citogenética, la necesidad de transfusión de concentrados eritrocitarios, leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con leucocitosis y SM secundarios. Sin embargo, estas clasificaciones actuales están por ponerse en práctica y definir como poder ser utilizadas o cuáles serán utilizadas en la práctica clínica (16).

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Los SM son un conjunto de alteraciones clonales de las células madres hematopoyéticas, por lo que pueden estar involucradas todas las líneas celulares como: monocitos, granulocitos, células eritroides, megacariocitos, mastocitos, linfocitos e incluso células dendríticas. Estos pueden ser primarios o secundarios como en el caso de la transformación de una anemia aplásica, aplasia de células rojas o hemoglobinuria paroxística nocturna. Los SMD difieren de los síndromes mieloproliferativos en que suelen predominar las citopenias y presencia de visceromegalias y al parecer se deben al aumento de la tasa de apoptosis en la célula neoplásica y a la hematopoyesis ineficaz (17).

Los SM son una patología que se presenta a edad promedio de 70 años, con incidencia de 35 a > 100 por millón de personas en la población general y 120 a > 500 por millón en el adulto mayor, siendo más frecuente en hombres(18).

En niños las citopenias son frecuentes sin embargo, existe una minoría de pacientes que pueden cursar con incremento en el conteo de las líneas celulares (19).

La primera clasificación que se realizó fue elaborada por la FAB, e incluían las siguientes entidades: Anemia refractaria (AR), anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA), anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T) y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). Posteriormente la clasificación de la Organización Mundial de la Salud en 2002 reconoció que la distinción entre AREB-T y leucemia mieloide aguda es arbitraria y los agrupa como leucemia aguda, ya que la LMMC se comporta como una enfermedad mieloproliferativa. Así mismo, se separó a las anemias refractarias con o sin sideroblastos en anillo de las citopenias con displasia multilineaje que tuvieran o no sideroblastos en anillo. (19) Existe una subclasificación de anemia refractaria con exceso de blastos I, que corresponde a tener entre 5 y 9% de blastos, así como anemia refractaria con exceso de blastos grado II que incluye 10-19% de blastos, mientras que los blastos son de importante valor pronóstico, especialmente a las anomalías fenotípicas que puedan llegar a presentarse (19).

Habitualmente los pacientes con SMD se caracterizan por tener anemia normocítica o macrocítica y cuenta alterada de reticulocitos. Además de esto, otro de los hallazgos es la disgranulopoyesis, que se puede evaluar en el frotis de sangre periférica así como la displasia granulocítica, que se puede ver en las formas maduras. Otra característica de la displasia es la hiposegmentación nuclear o anomalía de Pelger-Hüet como también lo es la hipogranularidad citoplasmática, que es menos común. Así mismo, se pueden llegar a observar plaquetas hipogranulares como resultado de dismegacariopoyesis. De igual forma, se deberán buscar en estos pacientes la presencia de blastos o incremento de los monocitos en el frotis de sangre periférica (20).

Respecto a la médula ósea, los pacientes con SM tienen la característica de tener una médula hiper celular o normocelular para su edad (20). La biopsia de médula ósea es utilizada para dar una evaluación principalmente de la celularidad y para observar si hay cambios en la arquitectura de la misma y evaluar la fibrosis (19). Los megacariocitos pueden estar normales o incrementados en número. La displasia en la línea megacariocítica incluye diferentes formas de manifestarse tal como micromegacariocitos, megacariocitos normales con núcleos hipolobulados, y megacariocitos con lóbulos nucleares separados (20).

Las anomalías morfológicas en la maduración eritroide pueden ser variadas e incluyen cambios displásicos leves, mientras que la maduración eritroide puede caracterizarse por cambios megaloblastoides. Las anomalías en la forma nuclear comprenden la binucleación o multinucleación, la presencia de contornos nucleares irregulares, gemación nuclear, la presencia de puentes nucleares, apoptosis y en algunos casos pueden observarse sideroblastos en anillo (20). Otras características que también pueden verse son fibrosis, mastocitosis e incremento en los linfocitos (19).

TÉCNICA Y REPORTE DE RESULTADOS EN LA TOMA DE BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA

El aspirado y biopsia de médula ósea son utilizados para diagnosticar, confirmar y estadificar enfermedades hematológicas, incluso es considerada como una herramienta diagnóstica para desórdenes no hematológicos, así mismo, es un procedimiento ambulatorio que se realiza con anestesia local y que presenta baja morbilidad.

En adultos el aspirado de médula ósea puede realizarse en el esternón a nivel del segundo y tercer espacio intercostal, o en la cresta iliaca anterior o posterior, pero se prefiere la cresta iliaca posterior en la región de la espina iliaca por tener mayor contenido de médula ósea hematopoyéticamente activa.

La médula ósea se encuentra distribuida en gran parte del cuerpo humano, siendo el sitio en donde ocurre la hematopoyesis desde el nacimiento. Posteriormente la médula ósea en la adolescencia tendrá médula activa en huesos axiales (esternón, costillas, vértebras, clavículas, escápulas, pelvis, epífisis de húmero y fémur) (médula ósea roja). Del 100% de la celularidad medular observada en el niño, esta disminuye, con la edad, reduciéndose así la hematopoyesis, tal es así que la médula del adulto de más de 70 años, se compone principalmente de tejido adiposo (médula ósea amarilla) (21,22).

Indicaciones:

La toma de decisión para someter a un paciente a evaluación de médula ósea debe ir seguida de una valoración exhaustiva con los elementos necesarios, tales como la historia clínica completa, estudios de laboratorio y examen de frotis de sangre periférica. Si es necesario se pueden realizar otros tipos de estudios, tales como estudios citogenéticos, inmunofenotípicos y análisis moleculares para establecer diagnósticos certeros (22).

También se utiliza para evaluación de anemia no explicada, leucopenia, trombocitopenia o pancitopenia, estadificación de linfoma o tumores sólidos o para evaluar cuentas elevadas de líneas celulares de sangre periférica

(policitemia, trombocitosis, leucocitosis), en el diagnóstico y evaluación de problemas como en mieloma múltiple o leucemias. También se puede emplear para la evaluación del metabolismo y almacenamiento del hierro (22).

Otra de las indicaciones de la biopsia de médula ósea es en la evaluación para un potencial donador de trasplante alogénico de células hematopoyéticas, así como en la evaluación de enfermedad por depósitos, como también en casos de esplenomegalia no explicada (23) y para evaluación de sospecha de desórdenes cromosómicos en neonatos (23, 24).

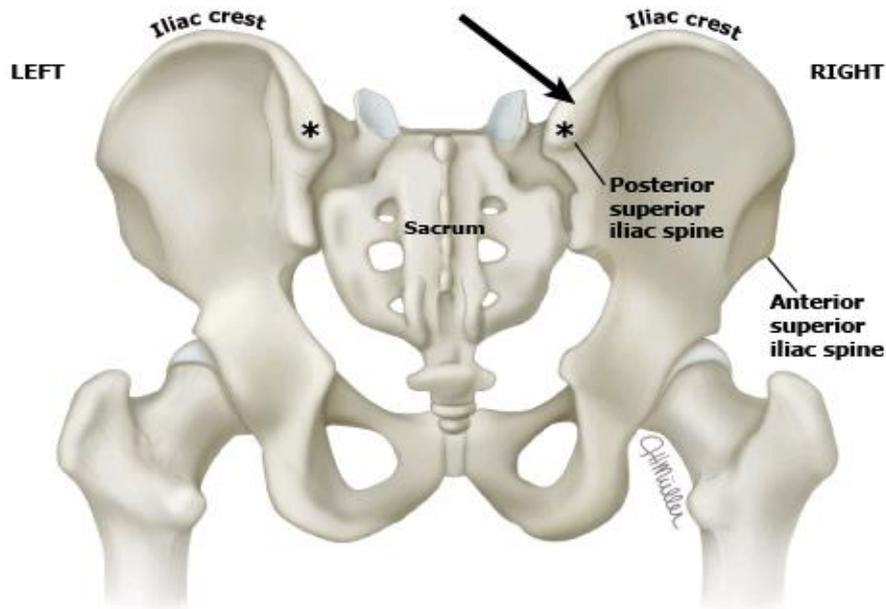
Contraindicaciones:

Las causas para contraindicar la biopsia de médula ósea es que el paciente tenga trombocitopenia grave con menos de 20,000 plaquetas/microlitro, hemofilia y coagulación intravascular diseminada (21).

Técnica:

El paciente debe ser colocado en posición de decúbito prono o decúbito lateral, mientras que en pacientes obesos se deberán colocar en decúbito lateral con las rodillas dobladas cerca del pecho con la barbilla pegada al tórax. Se debe palpar la cresta ilíaca posterior y espina ilíaca posterosuperior para localizar los puntos de referencia (figura 1). La espina ilíaca anterosuperior también debe ser palpada y ubicada, ya que la aguja será introducida a este sitio.

Posterior superior iliac spine



El sitio para realizar la aspiración y la biopsia es aproximadamente tres dedos de ancho de la línea media y dos dedos de ancho inferior a la cresta ilíaca. En seguida, se debe realizar antisepsia con povidona yodada para después cubrir con un campo estéril. Se deberá aplicar anestesia general con lidocaína al 1 por ciento con una aguja de calibre 23; posteriormente se procederá a anestesiarse el periostio mediante inyecciones repetidas de lidocaína en distintos puntos en la superficie. Una vez que la anestesia local se ha logrado, se deberá hacer una incisión de 3mm de la piel con una hoja de bisturí en el sitio de inserción de la aguja de aspiración, para así facilitar su entrada y promover la cicatrización.

Hay que mantener la aguja de la médula ósea (con estilete en su lugar) perpendicular a la piel en el punto marcado previamente y con la aguja de la médula ósea, se avanzará hasta el periostio suavemente y se debe de señalar hacia la espina iliaca anterosuperior. Se hará un movimiento de torsión no mayor a 180° y al penetrar el periostio se escuchará un “click”, el cual es característico cuando ya se encuentra la aguja en la cavidad ósea. A continuación se retira el estilete, se adjunta una jeringa de 2ml para aspirar la muestra; en este momento es importante avisarle al paciente que la aspiración puede generar dolor. En seguida se deben aspirar 0,2 a 0,5 ml de contenido óseo y se retira la jeringa. Es

conveniente no aspirar más de medio mililitro para evitar contaminación con sangre periférica.

El espécimen no anticoagulado debe ser evaluado para determinar la calidad de la muestra, y observar la presencia o ausencia de espículas óseas y preparar los diferentes frotis (21).

Existe la posibilidad que haya necrosis de la médula ósea, esto se puede deber a que puede haber una crisis veno-oclusiva que involucre al contenido medular. Otras causas pueden ser trauma, necrosis séptica o incluso pacientes con anorexia nerviosa quienes muestran degeneración gelatinosa medular con atrofia grasa (22).

Al terminar de aspirar, se debe insertar el estilete para posteriormente retirar la aguja junto con el estilete realizando un movimiento de torsión, y se presiona con una gasa el sitio de la lesión.

En el caso de la toma de biopsia de médula ósea, se debe de usar la aguja Jamshidi para tomar hueso cortical en la misma incisión, se realiza también un movimiento de torsión constante junto con algo presión para dejar la aguja fijamente insertada. Se retira el estilete y con movimiento de rotación se continúa avanzando la aguja 15 a 20 mm. Se debe girar la aguja 360 grados en ambas direcciones para garantizar que la muestra sea biopsia de médula y separarla del tejido que se encuentra rodeando el área de punción. Al finalizar se debe retirar la aguja con un movimiento rápido ejerciendo presión y se colocará un apósito estéril.

Cuando se retira la aguja de biopsia, la muestra se extrae insertando el estilete a través del extremo distal de la aguja. La biopsia se coloca en una laminilla donde se toman las impresiones. Al recibir la muestra se debe de examinar que sea un material homogéneo, blanco, que corresponde a hueso cortical y cartílago que tiene un aspecto brillante (21).

Existen dos maneras de hacer el extendido de la muestra, una de ellas es la técnica de le cuña, en la que se coloca en el extremo de la laminilla espículas y posteriormente con la ayuda de otro portaobjetos se realiza un extendido a lo

largo del mismo ejerciendo un ángulo de 30 grados con respecto al portaobjetos que se encuentra debajo (25).

Otra de las técnicas es una que consiste en colocar una gota de médula ósea en la orilla del portaobjetos y junto con otra laminilla se deja caer sobre el aspirado y se presiona, esta técnica recibe el nombre de “*crush*” o aplastado. (25).

En el informe de resultados se deben de incluir varios datos tales como los que se muestran en la siguiente tabla.

Nombre de la institución	Eritropoyesis
Número de Identificador	Mielopoyesis
Detalles del paciente : nombre, apellidos(s), número de identificación, edad o fecha de nacimiento, sexo, datos de contacto (dirección, ubicación, hospital)	Megacariocitos
Nombre del médico responsable	Los linfocitos
Fecha del procedimiento	Otras células hematopoyéticas: células blásticas , infiltrados metastásicos
Historia clínica que incluya hallazgos físicos, antecedentes de quimio o radioterapia reciente, terapia de Citoquinas y los resultados de laboratorio pertinentes	Manchas de hierro
Indicación para el examen de la médula ósea	Células plasmáticas
(Biopsia aspiración / trépano) Procedimiento realizado	Citoquímica
El sitio anatómico de aspirado y/o biopsia	Otras investigaciones (por ejemplo, la citogenética , la PCR , FISH , microbiología)

Facilidad ó dificultad de aspiración	Resumen de los resultados de citometría de flujo, si está disponible
Hemograma : Concentración de hemoglobina , total y recuento diferencial de glóbulos blancos (neutrófilos, eosinófilos , basófilos , monocitos, linfocitos) y el recuento de plaquetas	Clasificación de la OMS (en su caso) código de Enfermedades
Descripción frotis de sangre y conclusión diagnóstica	Firma y fecha del informe
La celularidad de partículas y senderos celulares	Número total de células contadas
Recuento diferencial de células nucleadas	Relación Mieloide : eritroide

El informe del aspirado debe incluir los resultados de la biometría hemática. La celularidad generalmente es mejor en los casos en los que se observa la biopsia de médula ósea que el aspirado de la misma, tal es el caso de los megacariocitos que son mejor evaluados en la biopsia. Ésta se puede reportar como acelular, reducida, normal, o aumentada. Las regiones con apariencia gelatinosa, edematosa o necrótica deberán reportarse, así como también la presencia de material proteínico intercelular, *rouleaux* y cristales (25).

Además, se debe de realizar la cuantificación de las líneas celulares así como la descripción del aspecto celular y si es el caso, describir aquellas células anormales. Se debe describir el número de blastos, los linfocitos, células plasmáticas, al igual que la morfología. Es importante también documentar si existe la presencia de macrófagos con alteraciones en su morfología como en los casos de hemofagocitosis. Se debe reportar si hay algún microorganismo presente, cristales, vacuolas, así como la presencia del incremento de células cebadas (25).

Cuando se trate de un caso oncológico o metastásico, se deben describir las células tumorales y el número, y en casos con sideroblastos u otros estudios citoquímicos debe también emitirse reporte de la presencia de este hallazgo. (25)

Se debe agregar al reporte los resultados de citogenética o moleculares que haya solicitado el médico en un informe complementario, así mismo se debe poner el nombre del médico que con quien se realiza la evaluación de las laminillas o el informe será firmado por ambos individuos. En caso de que el resultado del diagnóstico final se altere, como consecuencia del impacto en pruebas adicionales, se puede modificar el reporte. Por último, la conclusión en el reporte debe tener el diagnóstico o el diagnóstico diferencial (25).

ESTUDIO CITOGENÉTICO EN LOS SÍNDROMES MIOLODISPLASICOS, BÚSQUEDA DE CARIOTIPO

Existe un sistema internacional de nomenclatura citogenética Humana (ISCN), quien se encarga de describir los cariotipos normales, anormales y su interpretación.

Los cromosomas se clasifican de acuerdo a su ubicación del centrómero. El centrómero es la constricción primaria y central a la región más estrecha del cromosoma, que une a dos cromátides hermanas. También se clasifican de acuerdo el patrón de bandas que contienen.

Existen dos tipos de cromosomas; los autosomas, que se enumeran del 1 al 22 y los cromosomas sexuales X y. Cada cromosoma tiene un brazo corto, llamado p, y un brazo largo q. Dentro de los elementos del cromosoma están los telómeros. Las regiones y bandas están enumeradas del centrómero hacia afuera a lo largo del brazo del cromosoma, por ello, las dos regiones adyacentes al centrómero corresponden al número 1 en cada brazo, siendo la siguiente región más distal el número 2 y así sucesivamente.

En 1970, el primer método de bandeo fue el bandeo Q, que fue llamado así porque utilizaban quinacrina para teñir. El principio era que las secuencias ricas en adenina-timina (AT) brillaban más que aquellas con guanina-citosina (GC), sin embargo, luego se creó el bandeo G, que también recibe este nombre debido a que se usa tinción de Giemsa, en la cual se tiene que dar un pretratamiento con solución salina o con enzimas proteolíticas antes de ser teñido. Existen otros tipos de bandeo, como el bandeo R en el que se usa un álcali caliente para después teñir con Giemsa o naranja acridinia, pro este bandeo tiñe el patrón reverso al bandeo G o Q. (26) (27). Se considera que el análisis del bandeo G completo en el cariotipo es el mejor método para detección de las anormalidades citogenéticas que presentan los SMD (20). Se sabe que aproximadamente el 50% de los pacientes con SMD primario tienen anormalidades cromosómicas, muchas de estas pueden ser pérdidas o deleciones tales como -trisomía 8, +8; del (17p), 5/del (5q), del (20q), del (11q)/tv (11q23), -7/del (7q), pérdida del Y en varones, y cariotipos complejos (*vide infra*) (20).

El procedimiento para el cultivo de la muestra y análisis citogenético consiste en cultivar las células de una muestra de aspirado de médula ósea en un medio

nutritivo con agentes estimulantes de las mitosis, tales como la fitohemaglutinina. Posteriormente se añade un inhibidor de la formación del huso mitótico como la colchicina para así frenar el crecimiento celular al llegar a metafase. En seguida se lavan las células con medio fresco y se tratan con solución hipotónica para que se hinchen y para que los cromosomas se extiendan se agrega también un fijador como el metanol con ácido acético en una proporción 3:1. A continuación las células que se mantienen con los cromosomas completos, se extienden en un portaobjetos y se observan los cromosomas al microscopio. Para incrementar la calidad en la visualización y estudio de los cromosomas se usan técnicas de bandeo, existen distintas técnicas de bandeo, que consisten en diferentes técnicas de tinción, donde se observan bandas pálidas y oscuras intercalándose una con otra, estas técnicas pueden llegar a identificar hasta 500 bandas en un cromosoma.

Al obtener los cromosomas se toma una fotografía, antes eran fotos que posteriormente se tenían que revelar, pero ahora ya son fotos digitales, y existen programas computarizados especiales para poder ordenar a los cromosomas de acuerdo a los grupos A,B,C,D,E,F,G, agrupando a los cromosomas dependiendo de su tamaño y la posición del centrómero (26).

Nomenclatura:

Dentro de la descripción del cariotipo que se utiliza es la nomenclatura de la ISCN, y se debe realizar anotando primeramente el número total de cromosomas, seguido de una coma (,). En seguida se anotan los cromosomas sexuales, posteriormente para especificar alteraciones cromosómicas se anota el signo (-) y tres letras, que corresponden a la abreviación de la alteración o anomalía cromosómica. El número de cromosoma o de cromosomas involucrados en un reordenamiento es especificado entre paréntesis inmediatamente seguido del símbolo que indique el tipo de reordenamiento. Si dos o más cromosomas están alterados se utiliza punto y coma (;) (27).

Los términos utilizados para definir algunas anomalías en el cariotipo son: (*t*) de traslocación, que ocurre cuando un segmento de cromosoma se mueve de un

cromosoma a otro (27): (*ins*) es el símbolo que se utiliza cuando un segmento de cromosoma se mueve a un nuevo segmento, esto implica que el cromosoma rote 180°C antes (27). La abreviatura (*del*) se refiere a la pérdida de un segmento de cromosoma, mientras que (*dup*) se refiere a la presencia de una copia extra de una parte del cromosoma. Otra letra que se usa es (*i*) isocromosoma, que consiste en una división anormal del centrómero, que al final queda como una imagen en espejo (27). La abreviatura (*der*) se refiere a rearrreglos del cromosoma generados por más de una alteración dentro de un mismo cromosoma, este término siempre se refiere a cromosomas que tienen intacto o íntegro el centrómero y se coloca siempre después de la abreviación *der* seguido del número de cromosoma entre paréntesis. (27) Por último, (*add*) se utiliza cuando se agrega material de origen desconocido a una región del cromosoma o banda (27).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Numerosas alteraciones citogenéticas clónales se han identificado en los síndromes mielodisplásicos. En la siguiente tabla se muestran las alteraciones citogenéticas asociadas a síndromes mielodisplásicos.

Perdida o ganancia de material cromosómico		Translocaciones o inversiones no comunes
-7, 7q-	11q-, +11	t(3;3)(q21;q26), inv3(q21q26), t(3;21)q26;q22) y otras translocaciones 3q21 y 3q26
5q-, -5	-Y	t(1;7)(p11;p11)
+8	9q-	t(2;11)(p21;q23)
+21, -21	+6	t(11;16)(q23;p13)
17p-, -17	12q-	i(17)q
-20, 20q-	13q-	
Cualquier anomalía clonal citogenética adquirida en células hematopoyéticas, excepto <i>de novo</i> características de translocaciones de LMA	Anormalidades complejas (múltiples anomalías citogenéticas, excluyendo aquellas de <i>de novo</i> características de LMA	

La mayoría de las alteraciones citogenéticas más frecuentemente encontradas son las ganancias o pérdidas de segmentos largos de los cromosomas 5, 7 y 8 (-7, 5q-, -5, +8). Posiblemente estas alteraciones citogenéticas sean las responsables de los cambios citológicos y de la patogenia de los SM. Algunas de estas alteraciones citogenéticas se han asociado a cambios específicos en la morfología de las células hematopoyéticas y del estroma en la biopsia de médula ósea. Nuestra planteamiento del problema es que, dado que la células

hematopoyéticas tienen morfología y función por una determinada información genética, las alteraciones cromosómicas encontradas en los SM, traen como consecuencia cambios morfológicos en diversas líneas celulares hematopoyéticas, por lo que encontraremos alteraciones en diversas líneas celulares así como en componentes del estroma medular, asociados a cambios citogenéticos específicos, similares a los que ya han sido descritos previamente (Tabla de alteraciones citogenéticas).

JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico de mielodisplasia se hace combinando los datos del aspirado medular, la citometría de flujo, los resultados citogenéticos y los hallazgos de la biopsia de la médula ósea. Los estudios citogenéticos son importantes para el diagnóstico de mielodisplasia ya que un alto porcentaje de estas alteraciones cromosómicas son evidentes (aunque no exclusivas de los síndromes mielodisplásicos, pues pueden estar presentes en algunos casos de leucemias mieloides agudas). Las alteraciones cromosómicas más comunes son las del cromosoma 8 (ganancia), cromosoma 5 (pérdida /delección) y las del cromosoma 7 (pérdida /delección). Las translocaciones cromosómicas son raras en los SM, sin embargo, la acumulación de estas anormalidades cromosómicas, en el proceso de la progresión de la enfermedad, puede ser la evidencia genética de las múltiples fases del proceso de transformación maligna de la mielodisplasia a la leucemia mieloide aguda. Además, es importante conocer estas variantes citogenéticas porque la supervivencia de pacientes con alteraciones del cromosoma 5,7 y 8, por ejemplo, se ha visto que es significativamente menor que los pacientes que tienen cariotipo normal.

En algunos casos existe correlación entre los hallazgos morfológicos y los resultados citogenéticos. Por ejemplo, el síndrome de van-den Berghe o delección del cromosoma 5q (5q-), que se presenta más frecuentemente en mujeres, con manifestaciones de anemia macrocítica y presencia de plaquetas normales o elevadas. Morfológicamente se asocia a la presencia de megacariocitos pequeños (mico megacariocitos) hipolobulados. Esta región con delección 5q- incluye el *locus* de la proteína ribosómica S14 y se ha propuesto que la pérdida del alelo RPS14 es el responsable del fenotipo del síndrome 5q-. Estos pacientes tienen buen pronóstico, con baja propensión a desarrollar leucemia mieloide aguda (LMA).

Por otro lado, las alteraciones del cromosoma 17p- y el cromosoma isodicéntrico X, está asociado a anemia refractaria con sideroblastos en anillo. En los pacientes con 17q-, morfológicamente se pueden encontrar anormalidades en la granulopoyesis con células con morfología tipo pseudo-Pelger-Huet y la presencia de gránulos pequeños en los granulocitos. Clínicamente los pacientes

con 17q-, presentan enfermedad agresiva con resistencia al tratamiento, corta sobrevida y mayor propensión a transformación a leucemia mieloide aguda (LMA). Aproximadamente 5% de los pacientes con SM presentan delección aislada del brazo largo del cromosoma 20 (del 20q). Estos pacientes, que pertenecen al grupo de la anemia refractaria simple, presentan baja progresión a LMA y la sobrevida es mayor que otros pacientes con SM. Además existe una correlación con los hallazgos en la biopsia de la médula ósea, pues se encuentra acentuada displasia en serie eritroide y megacariocítica.

En este estudio participaron la División de Laboratorios del Centro Médico ABC (Patología Clínica y Patología Quirúrgica- Molecular). El estudio citogenético fue interpretado junto con los hallazgos morfológicos de la biopsia de médula ósea y se correlacionaron los hallazgos citogenéticos con los cambios morfológicos en los pacientes con SMD.

OBJETIVO GENERAL:

Investigar la relación que existe entre la biopsia de médula ósea y el estudio citogenético en los síndromes mielodisplásicos (SM) en casos estudiados en el Centro Médico ABC.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1.- Determinar la relación entre los resultados citogenéticos y la histopatología de la biopsia de médula ósea en los síndromes mielodisplásicos.
- 2.-Establecer la técnica, reporte de la biopsia y el estudio citogenético.
- 3.- Revisar el reporte del estudio citogenético para los SM (cariotipo).

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO:

Es un estudio descriptivo, documental, transversal, cuantitativo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes con mielodisplasia, *de novo*, que tengan biopsia de médula ósea y resultado de estudio citogenético (cariotipo).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Los pacientes que sólo cuenten con biopsia.

Los pacientes que sólo cuenten con estudio citogenético.

Pacientes con SM secundario a tratamiento.

VARIABLES DEPENDIENTES:

Sexo, edad, diagnóstico preliminar, diagnóstico definitivo en tipo de biopsia de médula ósea, resultados citogenéticos.

LÍMITES:

Tiempo: Cuatro años consecutivos (2011, 2012, 2013, 2014)

Espacio: Centro Médico ABC

Sector: Laboratorio Clínico y Laboratorio de Patología Quirúrgica- Molecular de Centro Médico ABC.

DISEÑO DEL ESTUDIO

De los casos con diagnóstico de síndrome mielodisplásico, diagnosticados en el Centro Médico ABC, obtendremos los resultados de los exámenes citogenéticos y los correlacionamos con los hallazgos de histopatología. En cada caso, describieron los hallazgos histológicos de acuerdo a los puntos siguientes:

- 1.- Celularidad
- 2.- Relación mieloide eritroide
- 3.- Serie eritroide (cantidad, distribución, cambios megaloblastoides, apoptosis)

- 4.- Serie granulocítica (cantidad distribución, cambios en la segmentación nuclear, granulaciones anormales citoplásmicas)
- 5.- Serie megacariocítica (Número de megacariocitos por milímetro cuadrado, distribución de megacariocitos en el espacio intertarbecular, grupos de megacariocitos peritrabeculares, alteración en la segmentación nuclear, hipo o hipergranularidad citoplásmica)
- 6.- Evaluación de la fibrosis (por medio de la clasificación de Thiele)
- 7.- Presencia de hemosiderina y búsqueda de sideroblastos en anillo
- 8.- Otros hallazgos (folículos linfoides, mastocitos, eosinófilos)

Una vez detallada la morfología de cada uno de los casos de SM, correlacionamos los resultados de los estudios citogenéticos y vimos si existió alguna característica morfológica asociada a cada alteración citogenética.

REPORTE DE RESULTADOS

NOMBRE	EDAD	SEXO	CELULARIDAD	RELACION M:E	SERIE ERITROIDE	SERIE GRANULOCÍTICA	MEGAS/mm ²	FIBROSIS	HEMO-SIDERINA	CD34/% BLASTOS	CITOGENÉTICA
KSE	77	F	50%	3:1	MADURACIÓN NORMOBLÁSTICA	MADURACIÓN IRREGULAR HASTA SEGMENTADOS	8	GRADO 1	GRADO 0	NEG	43, XX, -4, del(12)(p11.2), add(14)(p11.2), -15, add(16)(q22), -17, add(20)(q11.2), add(21)(q22)[20]
PMP	76	F	50%	3:1	MADURACIÓN MEGALOBLASTOIDE	MADURACIÓN IRREGULAR	26	GRADO 1	GRADO 1	POSITIVO 2%	46, XX, del(5)(q13q23) [5]/47, idem, +8[12]/46, XX[3]
DGG	73	F	30%	2:1	MADURACIÓN MEGALOBLASTOIDE	ESCASA MADURACIÓN	4	GRADO 1	GRADO 1	POSITIVO 5%	46, XX,+1,dic(1;15)t(p11;p11.1)[14]/47,XX,idem,+8[3]/46,XX[3]
BOX	48	F	40%	2:1	MADURACIÓN MEGALOBLASTOIDE	MADURACIÓN IRREGULAR	15	GRADO 1	GRADO 0	POSITIVO 2%	Trisomía 8
RRE	83	M	80%	2:1	MADURACIÓN MEGALOBLASTOIDE	MADURACIÓN HASTA SEGMENTADOS	9	GRADO 1	GRADO 0	POSITIVO 2%	46,XY, del (20)(q11q13)[3] /46,XY [17]
RCP	74	M	40%	1:1	MADURACIÓN MEGALOBLASTOIDE	MADURACIÓN IRREGULAR	16	GRADO 1	GRADO 0	POSITIVO 2-5%	45,X,-Y[3]/46,XY[17]
LPR	64	M	20%	1:2	MADURACIÓN MEGALOBLASTOIDE	ESCASA MADURACIÓN HASTA SEGMENTADOS	5	GRADO 1	GRADO 0	POSITIVO 15-20%	47, XY, +11[2] / 45,X,-Y[3]/46,XY[15]
BRW	82	M	20%	1:1	MADURACIÓN MEGALOBLASTOIDE	ESCASA MADURACIÓN HASTA SEGMENTADOS	7	GRADO 2	GRADO 0	POSITIVO 2%	45,X,-Y[20]
GTL	71	F	15%	1:2	MADURACIÓN MEGALOBLASTOIDE	ESCASA MADURACIÓN HASTA SEGMENTADOS	4	GRADO 1	GRADO 0	CD20, CD 5	41 43,X,der,(X),t(X;15)(q28;q15),add(2)(p23),-3,-6,der(6)t(6;12)(q21;q21), add(7)(q36),-8,ins(9;?),-10,-12,add(14)(p11), add(14)(q32), -15, der(16)t(6;16)(p11.2;q22), -17,+1-2mar [cp20]

FSAA	53	M	60%	3:1	MADURACIÓN NORMO-BLÁSTICA	MADURACIÓN IRREGULAR HASTA SEGMENTADOS	14	GRADO 1	GRADO 0	POSITIVO 2%	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[20]
KJÑ	87	M	30%	3:1	MADURACIÓN MEGALO-BLASTOIDE	MADURACIÓN IRREGULAR HASTA SEGMENTADOS	7	GRADO 1	GRADO 0	NEG	46,XY, del (17)(q21),add (18)(q21) [2]/ 47, idem, del (1) (q42), +15 [2] / 46, XY[16]
LCI	10	F	80%	3:1	MADURACIÓN MEGALO-BLASTOIDE	MADURACIÓN IRREGULAR HASTA SEGMENTADOS	5	GRADO 1	GRADO 0	CD10, PAX5	46,XX,der(1) t (1;12) (p22;p13), t (7;8) (q32;q22), add (9) (p13), der (12) t (1;12) (p22;p13) del (12) (p13p13) [17]/ 46,XX [3]
ALJP	13	M	70%	3:1	MADURACIÓN MEGALO-BLASTOIDE	MADURACIÓN IRREGULAR CON MACROBANDAS E HIPERSEGMENTADOS	7	GRADO 1	GRADO 0	POSITIVO 1-2%	45,X, -Y, t(8;21)(q22;q22), t(19;19) (p13.3;q13.3) [20]
CYPF	84	M	40%	1:1	MADURACIÓN MEGALOBLASTOIDE	MADURACIÓN IRREGULAR HASTA SEGMENTADOS	10	-	-	POSITIVO 15%	47,X,-Y,+1, t (6;10) (q13;p15),+8,add (13) (q12),+19,-22 [20]
GZL	38	F	50%	3:1	MADURACIÓN NORMO-BLÁSTICA	MADURACIÓN HASTA SEGMENTADOS	17	GRADO 0	GRADO 0	POSITIVO 2%	46,XX,del (14) (q22q31),add(19) (q13.1) [2]/45,sl,-8[4]/46,sl,add(8) (p11.2) [3]/91,slx2, add(8) (p11.2)x2[1]/45,sl,-8, del(6) (q23) [7]/46,sl,del (6) (q21) [2]/46,XX[1].
IPS	88	M	50%	2:1	MADURACIÓN MEGALO-BLASTOIDE	MADURACIÓN IRREGULAR HASTA SEGMENTADOS	7	GRADO 2	GRADO 0	POSITIVO 20%	42-43, XY, -5, -7, +8, +11, add(11) (p11.2), add (12)(p13), +16, -17, -18, -18 [cp3]/46, XY [6]
MMMC	77	M	70%	3:1	MADURACIÓN MEGALO-BLÁSTOIDE	MADURACIÓN IRREGULAR HASTA SEGMENTADOS	?	GRADO 2	GRADO 0	POSITIVO 5%	45, X, 9-Y [9]/46,XY [11]
MCDLP	48	F	80%	3:1	MADURACIÓN MEGALO-BLASTOIDE	MADURACIÓN IRREGULAR	14	GRADO 2	GRADO 0	POSITIVO 5%	46,XX, t(15;17)(q22;q21) [20]

RELACIÓN ENCONTRADA ENTRE LA BIOPSIA Y EL ESTUDIO CITOGENÉTICO

En el primer caso se encontró que era una paciente de sexo femenino de 77 años, con una celularidad de 50% con relación mieloide: eritroide de 3:1, la serie eritroide fue normoblástica y la serie granulocítica mostró maduración irregular hasta segmentados, tenía 8 megacariocitos por mm² con fibrosis grado 1, hemosiderina grado 0 y CD34 negativo. Cariotipo 43, XX, -4, del(12)(p11.2), add(14)(p11.2), -15, add (16)(q22), -17, add(20)(q11.2), add(21)(q22)[20]. Ver figura de citogenética #1

En el segundo caso, se trató de un paciente femenino de 76 años, en este caso se observó 50% de celularidad, con relación mieloide: eritroide de 3:1. En la serie eritroide se observó maduración megaloblastoide, la serie granulocítica mostraba maduración irregular hasta segmentados, hubo 26 micromegacariocitos/mm² (hipolobulados) (Figura #1) (positivos al CD34), fibrosis grado 1, hemosiderina 1, y 2% de blastos CD34 positivos (Figura #2 y Figura #3). El cariotipo mostró: 46, XX, del(5) (q13q23) [5]/47, idem, +8[12]/46, XX[3] ver figura de citogenética #2 patricia

El tercer caso se trató de un paciente de 73 años, femenino, con 30% de celularidad, con relación mieloide: eritroide de 2:1, en la serie eritroide se observó maduración megaloblastoide, serie granulocítica con escasa maduración hasta segmentados, se observaron 4 megacariocitos/mm², con fibrosis grado 1, hemosiderina grado 1, y CD34 positivo y en el cariotipo su resultado fue 46, XX,+1,dic(1;15)t(p11;p11.1)[14]/47,XX,idem, +8[3]/46,XX[3].

En el cuarto caso de una paciente de 48 años, femenino, se observó un 40% de celularidad con una relación mieloide: eritroide 2:1, con serie eritroide con maduración megaloblastoide, serie granulocítica con maduración irregular hasta segmentados, presentó 15 megacariocitos/mm², con fibrosis grado 1 y hemosiderina grado 0, con CD34 positivo, con blastos de 2%, trisomía 8.

El quinto caso, trata de un paciente masculino de 83 años de edad con 80% de celularidad con una relación mieloide: eritroide 2:1, en la serie eritroide se observó maduración megaloblastoide, displasia en la línea eritroide y

megacariocítica, en la serie granulocítica maduración irregular hasta segmentados, con 9 megacariocitos/mm² con fibrosis grado 1 y hemosiderina grado 0, con CD34 positivo y en el estudio citogenético, se encontró 46,XY, del (20) (q11q13)[3]/46,XY [17]. Ver figura # 3 de citogenética.

En el caso seis, se trató de un paciente masculino de 74 años, con 40% de celularidad, con una relación mieloide: eritroide de 1:1, en la serie eritroide tuvo maduración megaloblastoide, en la serie granulocítica maduración irregular hasta segmentados, con 16 megacariocitos/mm², con fibrosis grado 1, hemosiderina grado 0, CD34 positivo, con 2-5% blastos. Respecto a la citogenética el resultado fue 45,X,-Y[3]/46, XY[17].

El caso siete se evaluó a un paciente masculino de 64 años de edad, que tuvo en la biopsia de médula ósea celularidad de 20%, relación mieloide: eritroide 1:2, la serie eritroide con maduración megaloblastoide, con hiperplasia en la serie eritroide, la serie granulocítica con escasa maduración hasta segmentados, con 5 megacariocitos/mm², fibrosis grado 1 y hemosiderina grado 0, con CD34 positivo con 15 a 20% de blastos, el cariotipo fue 47, XY, +11[2] / 45,X,-Y[3]/46,XY[15].

Caso ocho, se trata de un paciente masculino de 82 años de edad, con celularidad de 20%, con una relación mieloide: eritroide de 1:1, en la serie eritroide tuvo maduración megaloblastoide, en la serie granulocítica con escasa maduración hasta segmentados, con 7 megacariocitos por mm² displásicos, fibrosis grado 2, hemosiderina grado 0, CD34 positivo con 2% de blastos, y cariotipo 45,X,-Y[20].

Caso nueve, se trata de un paciente femenino de 71 años de edad, en su biopsia de Médula Ósea, se observó una médula hipocelular, con 15% de celularidad, con una relación mieloide: eritroide de 1:2, en la serie eritroide se observó maduración megaloblastoide, con escasa maduración hasta segmentados en la serie granulocítica, con 4 megacariocitos/mm², con fibrosis grado 2, hemosiderina grado 0, CD20 y CD5 positivo (Figura #4). El cariotipo fue 41 43,X,der,(X),t(X;15) (q28;q15),add(2)(p23),-3,-6, der(6)t(6;12) (q21;q21), add(7) (q36),-8, ins(9;?),-10,-12,add(14) (p11), add(14) (q32), -15, der(16) t(6;16) (p11.2;q22), -17,+1-2mar [cp20].

El caso diez, se evaluó a un paciente masculino de 53 años de edad, con médula ósea normocelular, con 60% de celularidad, con relación mieloide: eritroide de 3:1, en la serie eritroide tuvo maduración megaloblastoide, con escasa maduración hasta segmentados en la serie granulocítica, con 14 megacariocitos/mm², fibrosis grado 1 y hemosiderina grado 0, con CD34 positivo, con blastos del 2%. En estudio citogenético, se encontró 46,XY, t(9;22)(q34;q11.2)[20].

En el caso once, se estudió a un paciente de 87 años, masculino, con celularidad de 30%, con relación mieloide: eritroide de 3: 1 con maduración megaloblastoide en la serie eritroide, con escasa maduración hasta segmentados en la serie granulocítica, con 7 megacariocitos/mm², con fibrosis grado 1, hemosiderina grado 0 y con CD34 negativo. En el estudio citogenético el paciente presentó 46,XY, del (17)(q21),add (18)(q21) [2]/ 47, idem, del (1) (q42), +15 [2] / 46,XY[16].

En el caso doce: femenino de 10 años de edad, presentó un 80% de celularidad, apoptosis abundante, con relación mieloide: eritroide 3:1, la serie eritroide con maduración megaloblastoide, la serie granulocítica presentó maduración irregular hasta segmentados, con 5 megacariocitos/mm², con fibrosis grado 2, hemosiderina grado 0, con CD10 positivo, PAX5 positivo (Figura #5). En la citogenética se observó un cariotipo complejo. 46,XX,der(1) t (1;12) (p22;p13), t (7;8) (q32;q22), add (9) (p13), der (12) t (1;12) (p22;p13) del (12) (p13p13) [17]/ 46,XX [3].

El caso trece es un paciente masculino de 13 años de edad y se observó en su Médula ósea, un 70% de celularidad, con una relación mieloide: eritroide de 3:1, en la serie eritroide presentó maduración megaloblastoide, hiperplasia eritroide, maduración irregular con macrobandas e hipersegmentados en la línea granulocítica, 7 megacariocitos/mm², pequeños, fibrosis grado 1, hemosiderina grado 0 y CD34 positivo, con 1-2% de blastos. El resultado citogenético fue 45,X, -Y, t(8;21)(q22;q22), t(19;19) (p13.3;q13.3) [20].

En el caso catorce, masculino de 84 años de edad, tuvo 40% de celularidad, relación mieloide: eritroide de 1:1, en la serie eritroide tuvo maduración

megaloblastoide, en la serie granulocitaria hubo maduración irregular hasta segmentados, con 10 megacariocitos/mm² displásicos. no se reportó fibrosis ni hemosiderina, CD34 positivo con 15% de blastos. El resultado de citogenética fue 47,X,-Y,+1, t (6;10) (q13;p15),+8,add (13) (q12),+19,-22 [20].

El caso quince femenino de 38 años de edad, presentó 50% de celularidad, la relación mieloide: eritroide fue de 3:1, en la serie eritroide tuvo maduración megaloblastoide, maduración hasta segmentados, 17 megacariocitos/mm² hipolobulados y pequeños, fibrosis grado 0 y hemosiderina grado 0 también, con CD34 positivo con 2% de blastos, el resultado del cariotipo fue 46,XX,del (14) (q22q31),add(19) (q13.1) [2]/45,sl,-8[4]/46,sl,add(8) (p11.2) [3]/91,slx2, add(8) (p11.2)x2[1]/45,sl,-8, del(6) (q23) [7]/46,sl,del (6) (q21) [2]/46,XX[1].

El caso número dieciséis, se trató de un paciente masculino de 88 años de edad, con 50% de celularidad con relación mieloide: eritroide de 2:1 con maduración megaloblastoide en la serie eritroide, mientras que en la serie granulocítica se observó maduración irregular, presentó 7 megacariocitos/mm², fibrosis grado 2, hemosiderina grado 0, CD34 positivo con 20% de blastos, y en la citogenética se reportó 42-43, XY, -5, -7, +8, +11, add(11) (p11.2), add (12)(p13), +16, -17, -18, -18 [cp3]/46, XY [6].

En el caso número diecisiete, un paciente masculino de 77 años de edad, con 70% de celularidad, con relación mieloide: eritroide 3:1, con maduración megaloblastoide en la serie eritroide, mientras que en la serie granulocítica tuvo maduración irregular hasta segmentados, con hipersegmentación, no se reportaron megacariocitos, fibrosis grado 2, hemosiderina grado 0, con CD34 positivo con 5% de blastos. El resultado citogenético fue 45, X, 9-Y [9]/46,XY [11].

En el caso dieciocho, se evaluó a un paciente femenino de 48 años de edad, con 80% de celularidad, relación mieloide: eritroide de 3:1, la serie eritroide mostró maduración megaloblastoide y en la serie granulocítica maduración irregular hasta segmentados, con 14 megacariocitos/mm², fibrosis grado 2, hemosiderina

grado 0, CD34 positivo con 5% de blastos y cariotipo 46,XX, t(15;17)(q22;q21)
[20].

DISCUSIÓN

De los resultados encontrados en nuestro hospital, se revisaron los casos que contaban con estudio citogenético y biopsia de médula ósea, reuniéndose 18 pacientes con estas características. Dentro de estos se encontraron 9 casos que presentaron cariotipo complejo. La mayoría de los casos con cariotipo complejo tienen anomalías cromosómicas no balanceadas que llevan a la pérdida del material genético, según la literatura, los cariotipos anormales se observan aproximadamente en 20% de los pacientes con SM primario. En nuestra serie encontramos que 44% de nuestros casos presentaron cariotipo complejo. En contraste, el 90% de los pacientes con t-SM (SM asociado a tratamiento) se ha observado que son los pacientes que más presentan la característica de tener un cariotipo complejo. Las anomalías más identificadas en estos cariotipos complejos son las que involucran a los cromosomas 5 y 7, sin embargo en nuestra casuística, sólo tuvimos un paciente que involucra la pérdida del cromosoma 5 y 7. Así mismo, se ha visto que los pacientes con cariotipo complejo tienen mal pronóstico (7).

El caso número 2: (paciente femenino de 76 años) se observó del (5)(q13q23) y está descrito que la pérdida o delección del brazo largo de este cromosoma se considera un marcador de mutagénesis por encontrarse en aquellos pacientes que han estado expuestos a inmunosupresores o agentes alquilantes. Esta anomalía cromosómica se observa en 10 al 20% de los pacientes con SM o leucemia mieloide aguda de novo, sin embargo, se encontró solo en el 5% de la muestra en este estudio. Esta anomalía cromosómica se ha identificado también en pacientes con SM asociado a tratamiento (SM-t) o en pacientes con leucemia mieloide aguda quienes han recibido tratamiento para la misma. Así mismo, esta alteración es de mal pronóstico, debido a la progresión rápida a leucemia, la resistencia a tratamiento y baja supervivencia (7).

Otro de los hallazgos en 22% de los casos, fue la presencia de +8, y se sabe que la incidencia de ganancia del cromosoma 8 en SM es aproximadamente de 10%, según la literatura. Esta anomalía cromosómica se observa en pacientes con exposición a agentes citotóxicos o radiación. Puede ser fluctuante en su

evolución y su impacto pronóstico no está completamente claro, también la ganancia de este cromosoma se asocia a otras anomalías como -5 del(5q) o -7/del(7q) (7).

La trisomía 8, es algo común en SM. Se conoce que se presenta en 10 al 20% de éstos, sin embargo, no es específico y ocurre en todos los subtipos morfológicos de SM ya sea que esté la alteración cromosómica sola o acompañado de otras anomalías cromosómicas, sin embargo, se desconoce el significado clínico de la trisomía 8, pero cuando se presenta esta alteración de manera aislada se asocia a pronóstico intermedio (20).

Otro de los casos que se encontró (caso #5) fue el de un paciente masculino de 83 años de edad con del (20) (q11q13), que presentó displasia de la línea eritroide y megacariocítica. Esta alteración cromosómica, se observa en 5% de los SM y en 7% de los casos de SMD con translocaciones, mientras que en esta casuística corresponde al 5%. Este hallazgo citogenético, se relaciona habitualmente con anemia refractaria y con una tasa de progresión baja a leucemia mieloide aguda. En cambio, en aquellos pacientes que tienen un cariotipo complejo, se ha observado que el tiempo de supervivencia es menor en comparación con los pacientes que tienen únicamente la delección del brazo largo del cromosoma 20 (7).

Otro de los resultados encontrados en la citogenética en 6 pacientes (33%) fue la pérdida del cromosoma -Y, sin embargo, se desconoce la significancia clínica de esta pérdida cromosómica a detalle. Se ha descrito que se observa en pacientes mayores de 60 años y en enfermedades malignas hematológicas en un 10.7%, en pacientes masculinos, así mismo, se ha encontrado que tienen un pronóstico favorable en aquellos pacientes que no tengan más alteraciones genéticas acompañantes (7).

Cinco (5) casos (27%) con SM fueron secundarios a tratamiento: dos fueron secundarios a tratamiento de LLC, y uno a tratamiento de LMC que tenía t(8;22) inicialmente, otro por tratamiento de LLA, y uno más tuvo SM secundario a tratamiento de LMA.

Encontramos tres pacientes (16%) con alteración del cromosoma 17 (caso #1, Caso #11 y caso # 16). La pérdida de este cromosoma y sus reordenamientos estructurales, resultan en la delección del brazo corto del mismo, mientras que los reordenamientos estructurales incluyen delecciones, traslocaciones no balanceadas, cromosomas dicéntricos e isocromosomas 17q (7).

Por último, tuvimos cinco pacientes que presentaron translocaciones. Estas translocaciones no se encuentran descritas en la bibliografía, pero lo que se conoce es que provocan que un gen se exprese de manera anómala, aumentando la producción de una proteína. Esta proteína puede ser el resultado de una proteína de fusión, creada por la unión de dos o más genes, que como consecuencia tendrá diferentes propiedades en su funcionamiento y es sabido que los desórdenes malignos mieloides resultan de estas anomalías (7).

CONCLUSIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SM) son un grupo heterogéneo y complejo de neoplasias de médula ósea caracterizados por presentar maduración anormal de todas las líneas celulares hematopoyéticas, que se manifiestan histológicamente con atipia citológica, y que son secundarios a una alteración clonal de célula madre (*Stem cell*). El diagnóstico y clasificación, en la mayoría de los pacientes, están basados en la combinación de los resultados de los aspirados medulares, la biopsia de la médula ósea y de los estudios citogenéticos. Si bien es cierto que las anomalías citológicas son mejor reconocidas en los aspirados medulares, la evaluación histológica de la médula ósea es un componente importante que complementa el diagnóstico y clasificación de los síndromes mielodisplásicos. La histología de la médula ósea es esencial para excluir la presencia de otros trastornos que pueden simular los SM, así como para evaluar la fibrosis y para el diagnóstico de subtipos poco frecuentes de SM como el hipoplásico, el que presenta fibrosis, el no clasificable y el asociado a mastocitosis sistémica.

Los cambios morfológicos observados en diversas neoplasias no son más sino el resultado de las alteraciones genéticas. Aunque no se conocen bien como diversas alteraciones genéticas se traducen en variaciones morfológicas, los diversos cambios morfológicos encontrados en los SM, nos han podido permitir predecir el comportamiento clínico en algunos casos de SM. Muchos de estos cambios genéticos se traducen en alteraciones citológicas y del estroma. Se han descrito numerosas anomalías genéticas, muchas de ellas tienen correlación con la morfología observada tanto en el aspirado medular como en la biopsia de médula ósea. Por ejemplo, la presencia de megacariocitos con núcleos hipolobulados (a menudo monolobulados), se asocia frecuentemente a delección de la banda q13-q33 del cromosoma 5 (del 5q) (síndrome de van den Berghe). Esta alteración cromosómica se presenta más frecuentemente en pacientes mujeres mayores de 60 años, que tienen número normal o elevado de plaquetas y anemia macrocítica. El síndrome 17- y el cromosoma X isodisémico se asocian con anemia refractaria con sideroblastos en anillo con frecuente transformación a leucemia mieloide aguda.

En conclusión, la correlación con el aspirado medular, la biopsia de médula ósea, los estudios de citometría de flujo y la citogenéticos son esenciales para llegar al diagnóstico correcto (y en ocasiones para predecir comportamiento clínico) en los síndromes mielodisplásicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jaffe E. et.al; Hematopathology; **The Myelodysplastic Syndromes**; ELSEVIER; 2011; p.p. 698-732
2. Porwit A. et.al; **Blood and Bone Marrow Pathology. Myelodysplastic/ Myeloproliferative Neoplasms**; ELSEVIER; pp. 733
3. Zhang Y. et.al. **General aspects of cytogenetic analysis in hematologic malignancies**) uptodate, oct 16, 2013.
4. **Guías Españolas de Diagnóstico y Tratamiento de los Síndromes Mielodisplásicos y la Leucemia mielomonocítica crónica, Hematologica**; 97 (5), 2012.
5. Zhang Y., et.al. **Cytogenetics and molecular genetics of myelodysplastic syndromes. Uptodate**, Oct. 11, 2013.
6. **Mais D. Quick Compendium of Clinical Pathology**. 2009, ASCP, p.p. 298-300
7. Heim S. et.al; **Cancer Cytogenetics, Myelodysplastic Syndromes, Wiley-Blackwell**, 2009, p.p. 141-167
8. Linman JW. **Diagnosis and treatment of the preleukemic syndrome (hemopoietic dysplasia)**. Geriatrics. 1978 Jan;33(1):40-7
9. Bennett J. et.al, **Proposals for the classification of the myelodysplastic syndrome Br J Haematol**. 1982 Jun;51(2):189-99.
10. Mufti G.J et.al. **Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance, British Journal of Haematology**. Volume 59, Issue 3, pages 425–433, March 1985.
11. Jacobs RH, et.al. **Prognostic implications of morphology and karyotype in primary myelodysplastic síndromes, Blood**. 1986 Jun; 67 (6):1765-72.
12. Billström R, et.al, **Bone marrow karyotype and prognosis in primary myelodysplastic síndromes, Eur J Haematol**. 1988 Oct 41B (4):341-6.

13. D. Geddes, et.al. **Clonal karyotype abnormalities and clinical progress in the myelodysplastic syndrome**, *British Journal of Haematology*. Volume 76, Issue 2, pages 194–202, October 1990.
14. Greenberg P. et.al. **International Scoring System for Evaluating Prognosis in myelodysplastic syndromes**, *Blood*. 1997; 89 (6): 2079.
15. Haase D. et.al. **Cytogenetic features in myelodysplastic Syndromes**, *Annals of Hematology*. 15 April 2008, 10.1007/s00277-008-0483.
16. Estey E. et.al. **Prognosis of the Myelodysplastic syndromes in adults**. Uptodate Apr 18, 2014.
17. Henry et al. **El Laboratorio en el diagnóstico Clínico**. MARBAN, 2007 p.p. 605.
18. Young NS. Chapter 107. **Aplastic Anemia, Myelodysplasia, and Related Bone Marrow Failure Syndromes**. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18e. Retrieved May 21, 2014.
19. Farhi D. et.al. **Pathology of Bone Marrow and Blood Cells**. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2004, p.p. 240- 263
20. Kottke-Marchant K., et.al. **Laboratory Hematology Practice, Myelodysplastic Disorders**, Capítulo 25, WILEY-BLACKWELL, p.p.331-344.
21. Zehnder J, et.al. **Bone marrow aspiration and biopsy: Indications and technique**. Uptodate, 2014.
22. Rosenthal D, **Evaluation of bone marrow aspirate smears**. Uptodate, 2014.
23. Landaw S. et.al. **Approach to the adult patient with splenomegaly and other splenic disorders**. Uptodate. Mar 11. 2014.
24. Negrin R, et.al. **Donor selection for hematopoietic cell transplantation**. Uptodate Jan 06, 2014.

25. Lee S.H, et al. **ICSH Guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports for the International Council for Standardization in Hematology ICSH International Journal of Laboratory Hematology.** 2008,30, 349–364 doi:10.1111/j.1751-553X.2008.01100.x
26. Luque J et al. **Biología Molecular e Ingeniería Genética. Conceptos, técnicas y aplicaciones en Ciencias de la Salud, ELSEVIER, 2011** página. 89-94
27. Heim S et.al. **Cancer Cytogenetics, Cytogenetic Nomenclature.** Wiley-Blackwell; 2009, p.p.17-23

FIGURAS DE CITOGÉNÉTICA

Figura 1 cariotipo complejo

43,XX,-4,del(5)(q13q33),del(12)(p11.2),add(14)(p11.2),-15,add(16)(q22),
-17,add(20)(q11.2),add(21)(q22)[18]/43,idem,del(3)(p21.3q21.3)[2]

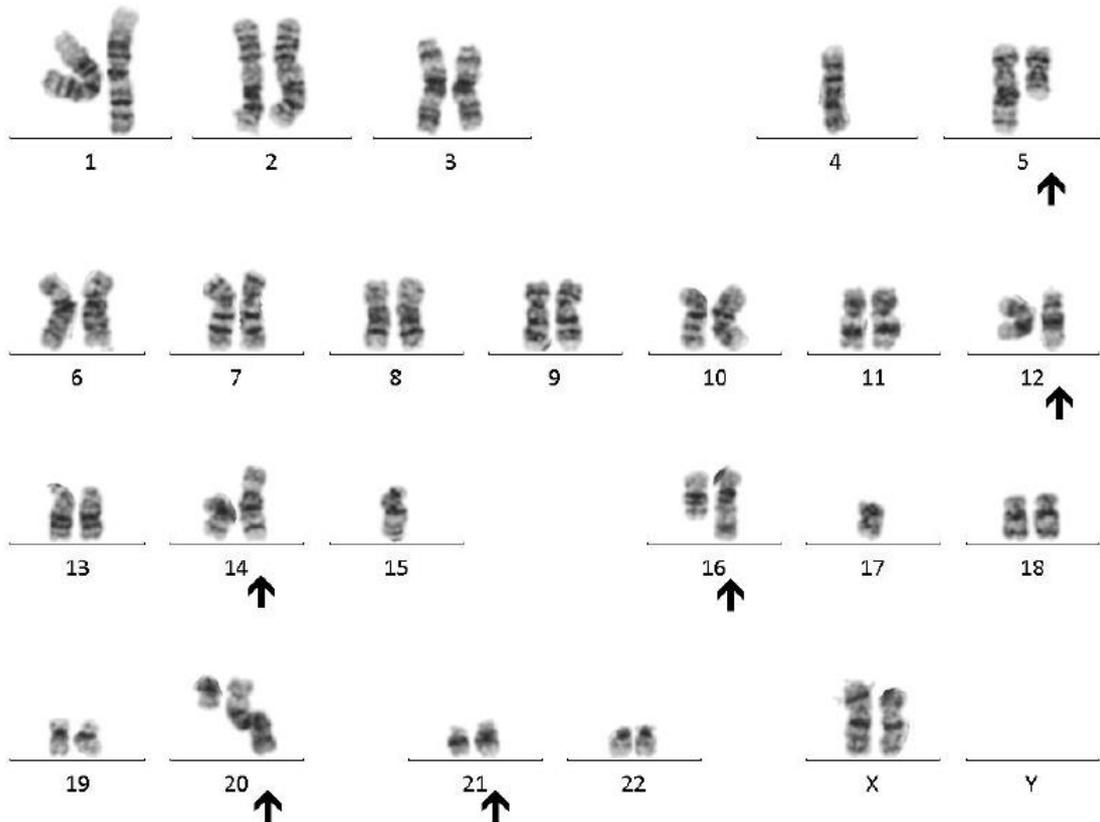


Figura 2 deleción del 5q

46,XX,del(5)(q13q23)[5]/47,idem,+8[12]/46,XX[3]

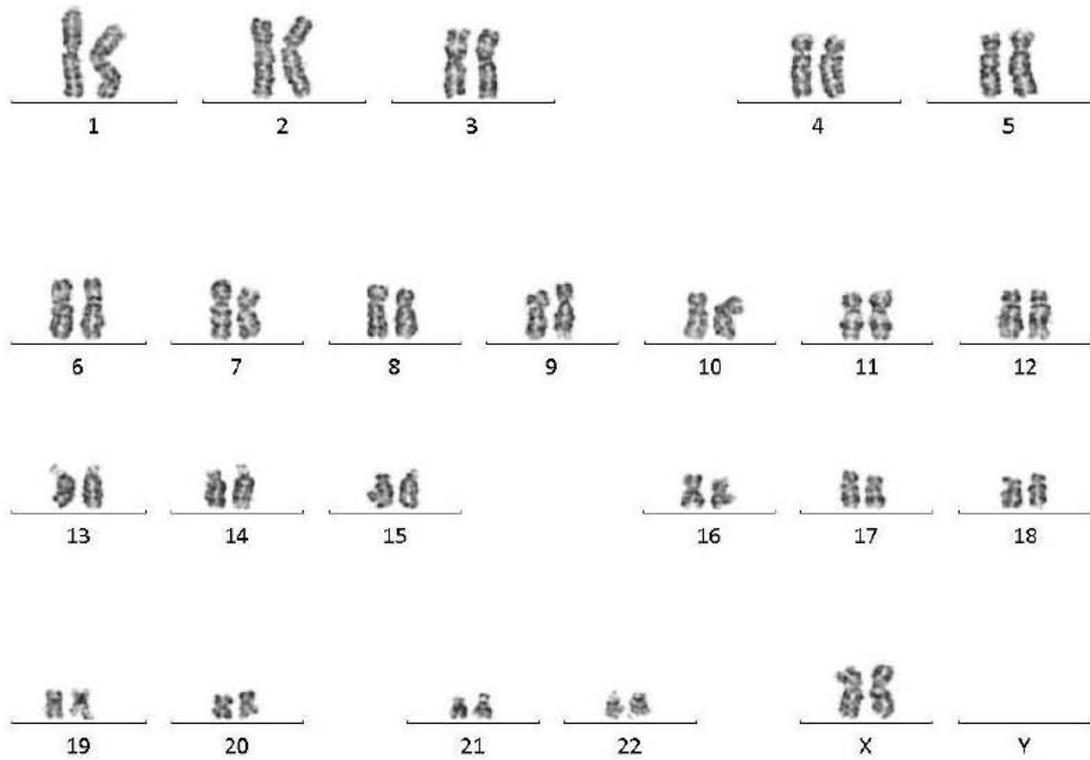
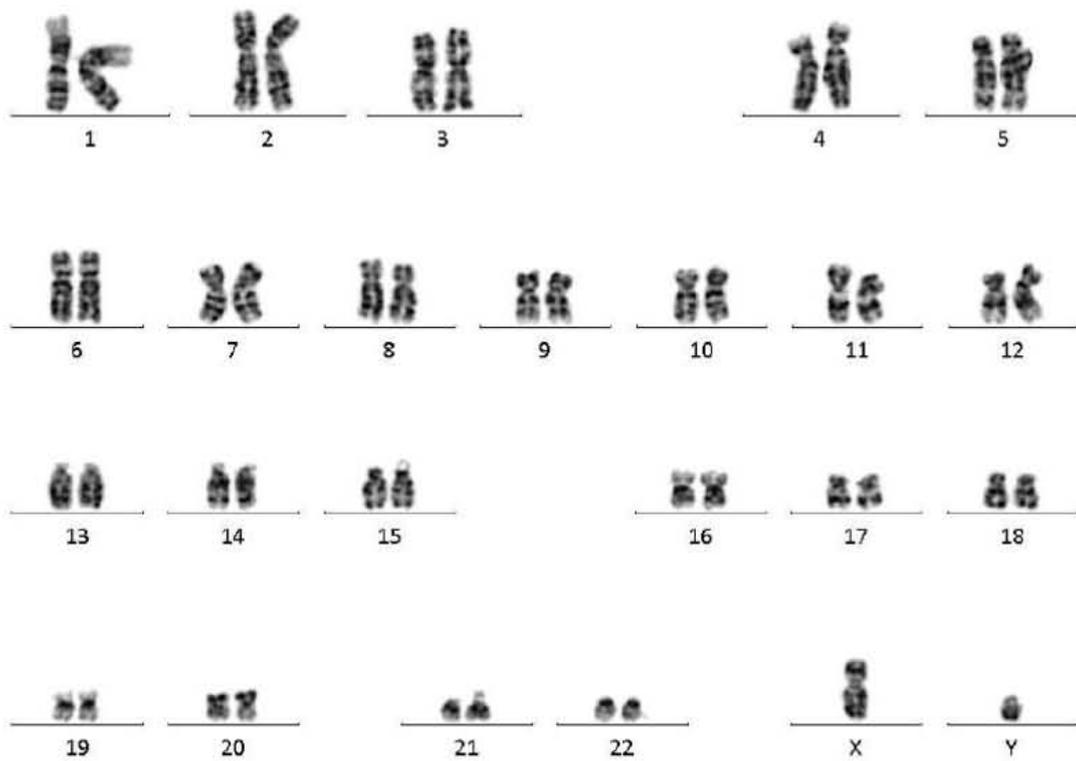


Figura 3 deleción de cromosoma 20

46,XY,del(20)(q11q13)[3]/46,XY[17]



FIGURAS MICROSCÓPICAS DE BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA

FIGURA 1

Micromegacariocitos hipolobulados en del 5q

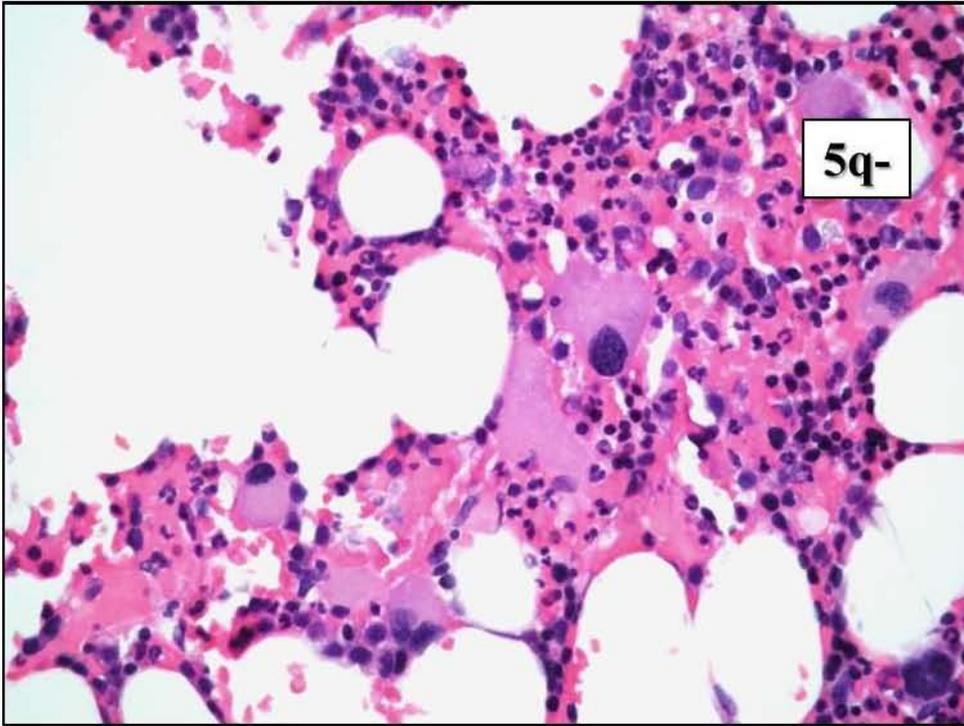


FIGURA 2

Cambios megaloblásticos de las serie eritroide

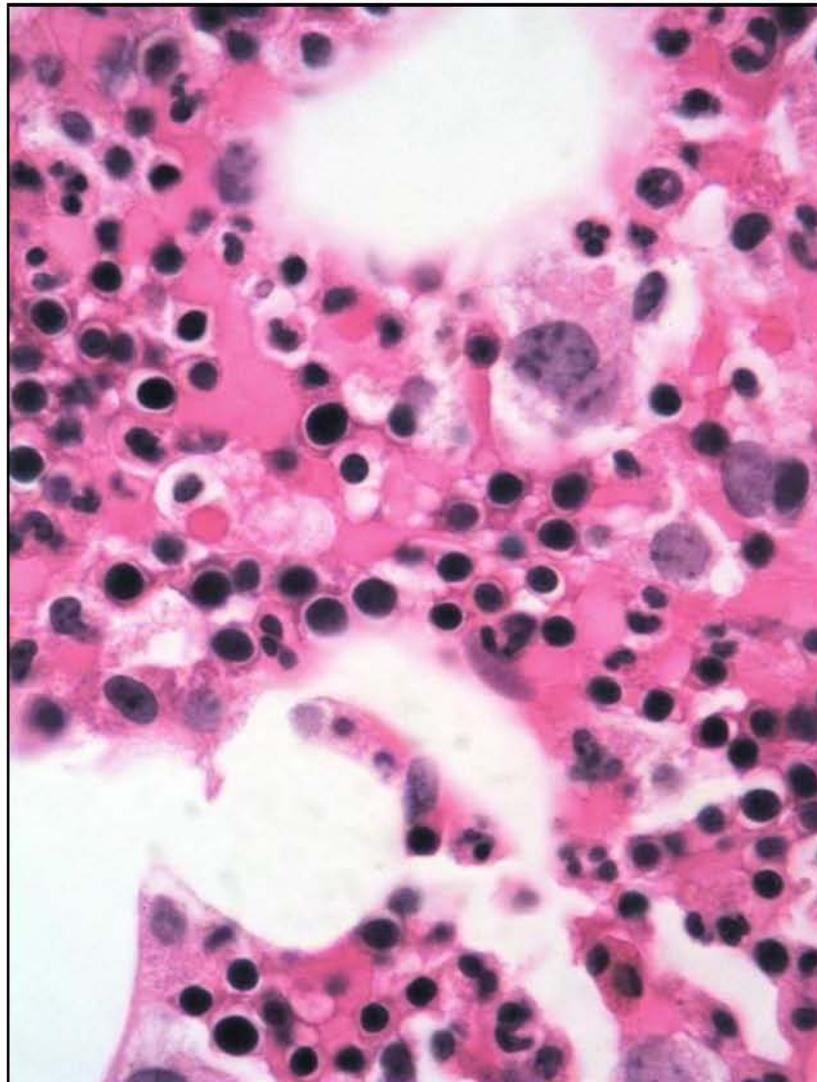


FIGURA 3

Megacariocitos positivos al CD34

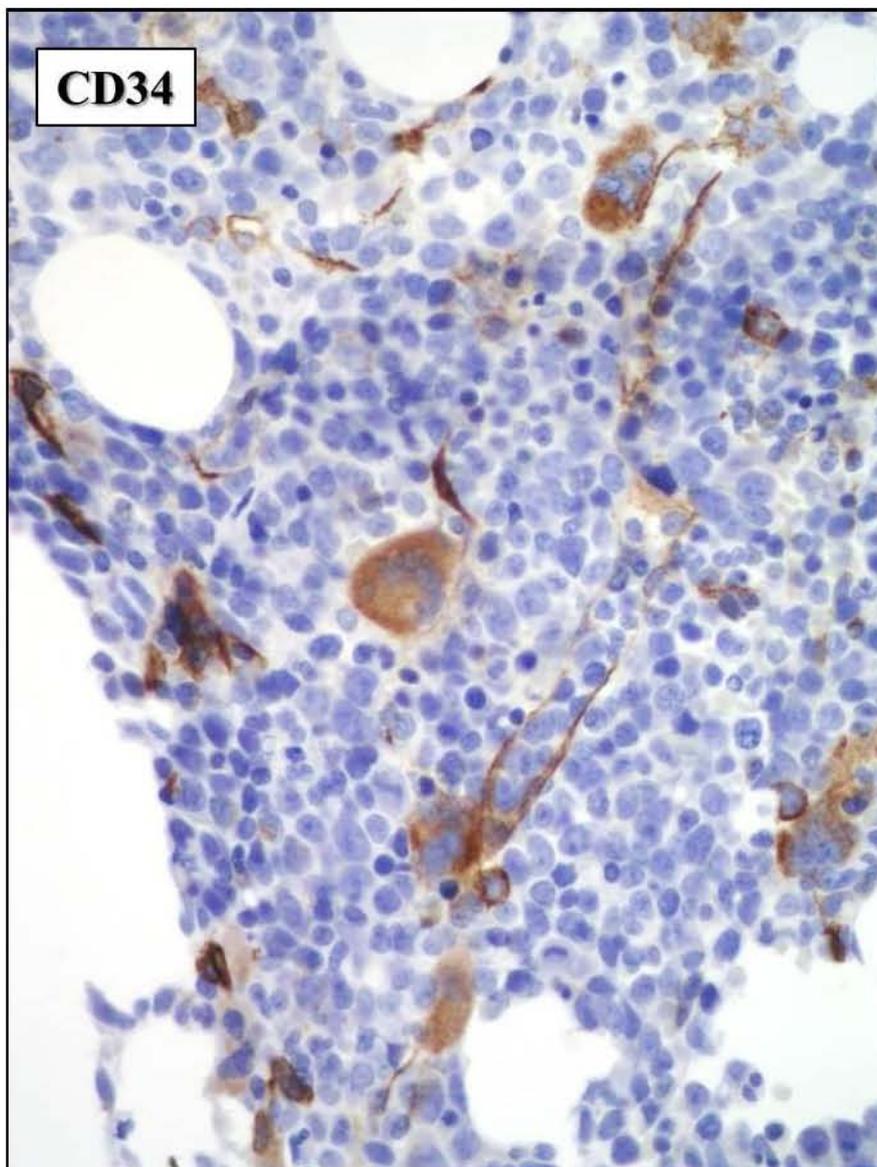


FIGURA 4

Médula ósea hipocelular en paciente con SM secundario a tratamiento por leucemia linfocítica crónica

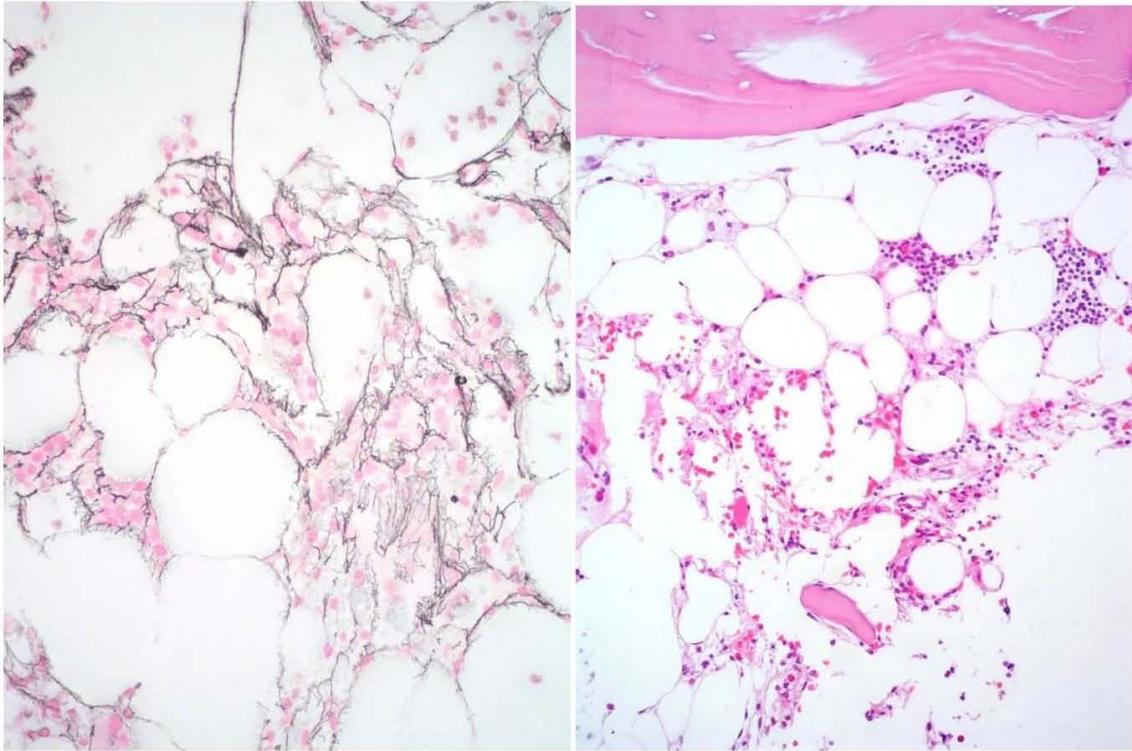
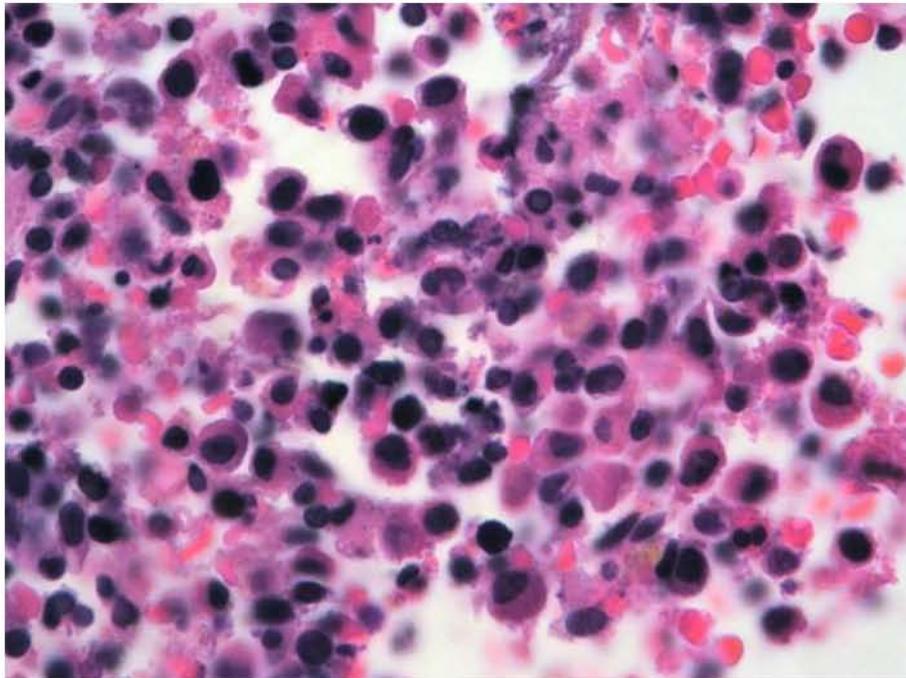


FIGURA 5

Apoptosis de la serie eritroide.



ANEXOS

INSTRUMENTO TIPO CUESTIONARIO

**“RESULTADOS DE UN ESTUDIO CONSECUTIVO TRIANUAL (2012-2014)
ENTRE LA BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA Y EL ESTUDIO CITOGENÉTICO
EN LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SM).”**

Objetivo: Contar con un instrumento que nos proporcione el fácil acceso a la información y para la aplicación de los datos del proyecto de investigación.

Datos generales de pacientes:

Fecha de aplicación del instrumento:

Nombre _____

Sexo _____

Edad _____

Diagnóstico preliminar _____

Diagnóstico definitivo _____

Tiene biopsia:

Si _____

No _____

Resultados de la Biopsia de Médula Ósea

Si _____

No _____

Resultado desarrollado. Positivo _____

Estudios citogenéticos

Si _____

No _____

Resultados del estudio citogenético en los SMD

¿Se encontró relación entre la biopsia y el estudio citogenético?

Si _____

No _____

Resultados

Descripción de la relación

Pérdida o ganancia:

-7, 7q- _____

5q-, -5 _____

más 8 _____

más 21, -21 _____

17p-, -17 _____

-20, 20q- _____

11q-, más 11q _____

-Y _____

9q- _____

Más 6 _____

12p- _____

13q- _____

Traslocaciones e inversiones

t(3;3)(q21;q26), inv3(q21q26), t(3;21)q26;q22) y otras translocaciones 3q21 y 3q26 _____

t(1;7)(p11;p11) _____

t(2;11)(p21;q23) _____

t(11;16)(q23;p13) _____

i(17)q _____

Cualquier anomalía clonal citogenética adquirida en células hematopoyéticas, excepto características de *novo* características de translocaciones de LMA _____

Anormalidades complejas (múltiples anomalías citogenéticas, excluyendo aquellas características de *novo* de LMA _____