

## **Síndromes mieolodisplásicos.**

**Myelodysplastic syndromes.**

**ULLOA Víctor\*, LLANOS Raúl.**

\*Servicio de Hematología Clínica, Departamento de Medicina. UPCH. HNCH. Lima-Peru

### **SUMMARY**

**Eigtheen patients with Myelodysplastic Syndrome were studied between Jan 84 to Dec 90 at the Hospital Nacional Cayetano Heredia. Ten patients were female and eight were males. The average age was 61.1 years. Sixty one had pancytopenia all patients presented anemia; 83% thrombocytopenia and 65% neutropenia. Bone marrow study showed hyper or normocelularities; 85% of the patients had diseritropiesis and 89% presented dismegacariopoesis (micromegacariocities). According with FAB classification 44% had refractory anemia, (RA) 11% anemia with ring sidroblasts (RARS), 16.7% refractory anemia with blast in excess (RABE), 22.2% refractory anemia with blast in excess on transformation (RABE t) and 5.5% was diagnosed like chronic myelomonocitic leukemia (CMML). Five patients (27.8%) changed to another variety, four of these patients (22.2%) shifted to acute myeloid leukemia (AML). One patient with abnormal localization of precursors on bone marrow biopsy shifted to AML. The more frecuent complications were infections (45.8%), 16.6% of the patients had bleeding in the central nervous system. The mean survival time the diagnostic was 9.2 months. (*Rev Med Hered 1993, 4:12-19*)**

**KEY WORDS: Myelodysplastic syndrome, pancytopenia, refractory anemia, anemia, neutropenia, thrombocytopenia.**

### **RESUMEN**

Estudiamos retrospectivamente a 18 pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) en un período de 7 años (Enero de 1984 y Diciembre de 1990) en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Diez fueron mujeres y ocho, varones, la edad promedio fue de 61.1 años, El 61% presentó pancitopenia; todos presentaron anemia, 83% trombocitopenia y el 65% neutropenia. Las médulas óseas fueron hiper o normocelulares; 95% de los pacientes presentó diseritropoesis y el 89% presentó dismegacariopoesis micromegacarcitos. De acuerdo a la clasificación FAB 44% presentó anemia refractaria (AR), 11% anemia refractaria con sideroblastos en anillos (ARSA), 16.7% anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), 22.2% con anemia refractaria con exceso de blastos en transformación

(AREB t) y un 5.5% fue diagnosticado como leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). Cinco pacientes (27.8% se transformaron a otra variedad; cuatro de estos (22.2%) se transformaron a LMA. Un paciente con localización anormal de precursores en la biopsia de hueso evolucionó a LMA. Las complicaciones más frecuentes fueron las infecciones (45.8%); un 16.6% de pacientes tuvieron hemorragia en el SNC. El tiempo de supervivencia desde el diagnóstico fue 9.2 meses. (*Rev Med Hered 1993, 4:12-19*)

**PALABRAS CLAVES:** Síndrome mielodisplásico, pancitopenia, anemia refractaria, anemia, neutropenia, trombocitopenia.

## **INTRODUCCION**

Los síndromes mielodisplásicos constituyen un grupo heterogéneo de desordenes hematológicos caracterizados por grados variables de citopenias en sangre periférica, con una médula ósea normo o hiper celular, causado por una hematopoyesis inefectiva debido a una alteración en las células hematopoiéticas pluripotenciales.

Las manifestaciones clínicas de los síndromes mielodisplásicos tienen un espectro muy amplio, desde aquellas que sugieren una semejanza a las anemias nutricionales hasta las que sugieren una afinidad con las leucemias mieloides.

En 1976 el grupo cooperativo hematológico Francés-Americano-Británico (FAB) propuso la clasificación morfológica de las leucemias agudas (1), que sirve actualmente como patrón morfológico orientador para el diagnóstico de las mismas. Es en 1982 que el mismo grupo cooperativo FAB (2) reporta las características morfológicas para el diagnóstico de los SMD, proponiendo 5 variantes: Anemia refractaria (AR); anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA), anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), leucemia mielomonocítica (LMMC) y AREB en transformación.

En nuestro medio los SMD no han sido descritos aún en sus aspectos clínicos y morfológicos; si bien son condiciones clínicas poco frecuentes creemos conveniente poner énfasis en el diagnóstico y manejo para no crear confusión con otras entidades hematológicas en la comunidad médica nacional. El presente es un estudio retrospectivo entre los años 1984 y 1990 en el Hospital Nacional Cayetano Heredia siendo el objetivo del mismo conocer las características clínicas generales y en especial las hematológicas.

## **MATERIALES Y METODOS**

Se incluyen en el presente estudio 18 pacientes con SMD primarios según criterios diagnósticos del grupo cooperativo FAB(2), excluyéndose los SMD secundarios.

A todos los pacientes se les realizó al diagnóstico estudio completo de sangre periférica, punción y estudio de la médula ósea y biopsia de hueso.

Se utilizó el método de Kaplan y Meir (3) para el cálculo de curva de posibilidades y el test de Chi cuadrado para determinar diferencias significativas.

## RESULTADOS

Se identificaron 18 pacientes con el diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico durante el periodo comprendido entre el 1° de enero de 1984 y el 31 de diciembre de 1990.

Diez pacientes (55.6%) fueron mujeres y 8 (44.4%) fueron varones. La edad media de los pacientes fue de 61 años . El 72% de los pacientes eran mayores de 50 años de edad y el 50% estaban entre los 61 y 80 años, encontrándose una diferencia significativa para este grupo etáreo.

Agrupando los síntomas y signos se observó al momento del diagnóstico que el 72.2% de los pacientes presentó un síndrome anémico, el 27.8% un síndrome hemorrágico, el 16.7% un síndrome infeccioso, 16.7% un síndrome general y dos pacientes con síntomas inespecíficos.

Diecisiete pacientes (94.4%) presentaron más de una citopenia, de estos, 11 pacientes (61.1%) presentaron pancitopenia y 6 (33.3%) bicitopenias.

Todos los pacientes tuvieron anemia, siendo el hematocrito medio, 21% (rango entre 10% y 33%), presentando la mayoría de los pacientes (55.5%) anemia severa. La mayoría de los pacientes presentaron trombocitopenia (83.3%), el 61.1% (11 pacientes) tuvieron trombocitopenia severa. Se encontró leucopenia en 13 pacientes (72.2%). Doce pacientes (66.7%) presentaron neutropenia, siendo tres (16.7%) neutropenias severas.

Solo en un paciente se detectó monocitosis (1558/mm<sup>3</sup>)

### **a) Sangre periférica:**

Se encontró alteraciones morfológicas en las tres series.

**Eritrocitos:** El 77.8% de los pacientes presentaba anisocitosis. Poiquilocitosis en 77.8 (15 pacientes) y en tres de estos pacientes se halló además macroovalocitos.

**Plaquetas:** En el 50% de los pacientes se encontró que el tamaño de las plaquetas estaba aumentado; siete de estos pacientes presentaban trombocitopenia y dos tenían plaquetas en número normal. No se encontró relación entre trombocitopenia y aumento de tamaño, ya que se encontró igual número de pacientes (7) con trombocitopenia y plaquetas grandes de pacientes con trombocitopenia y plaquetas de tamaño normal.

**Blastos:** Se observaron blastos en cuatro pacientes estando el porcentaje entre el 3% y el 14%. Solo se observó cuerpos de Auer en un paciente que tenía AREB.

**Leucocitos:** Diez pacientes (55.5%) presentaron formas anormales en los leucocitos. Se observó el fenómeno de Pseudo Pelger-Huet en 4/18 pacientes (22.2%).

## **b) Médula ósea y dispoiesis:**

Se encontró médula ósea hipercelular en 10 casos (55.6%) y en 8 casos médula ósea normocelular (44.4%), no encontrándose diferencia significativa entre ambos.

**Serie Eritrocítica:** El 50% de los pacientes tenían hiperplasia de la serie y el 38.9% cantidad normal. El 94.5% de los pacientes tenían diseritropoiesis, representada por la presencia de núcleos anormales observándose además cambios megaloblásticos (61.1 y 72.2% respectivamente)

**Serie Mieloide:** En esta serie se halló una cantidad normal en el 50% de los pacientes e hiperplasia en el 33.3% (6 pacientes). Trece pacientes (72.2%) presentaron disgranulopoiesis, siendo la más frecuente la presencia de hipogranulación (44.4%). En cuatro casos (22.2%) se encontró el fenómeno de Pseudo Pelger-Huet.

**Serie Megacariocítica:** Siete pacientes (38.9%) presentaron hipoplasia de la serie, 4 pacientes (22.2%) hiperplasia y los 7 restantes tenían una cantidad normal; no se encontró diferencia significativa entre estos grupos ( $p > 0.05$ ). Se observó dismegacariopoiesis en 16 pacientes (89%) representadas por la presencia de micromegacariocitos.

En cuatro pacientes se detectó sideroblastos en anillos, tres de los cuales presentaban una proporción de sideroblastos en anillos mayor al 15%. Se encontró que de los 18 pacientes nueve (50%) tenían menos del 5% de blastos, 27.8% entre 5 y 20% de blastos y el 22.2% presentaba entre 20 y 30% de blastos.

Once pacientes (61.1%) presentaron cambios dispoiéticos en las tres series, cinco pacientes (27.8%) en dos series y dos pacientes (11.1%) en una sola serie.

## **c) Biopsia de hueso:**

La biopsia de hueso se realizó en 13 paciente. Se encontró médula ósea hipercelular en 9 pacientes (69.2%), normal en 3 pacientes (23%) e hipocelular en un paciente (7.7%).

Se observó localización anormal de precursores en 8/13 pacientes (61.5%); se encontró esta localización anormal en pacientes con AR, ARSA, AREBt y LMMC, no encontrándose diferencia significativa.

De los 18 pacientes estudiados 8 corresponden a AR, 4 pacientes a AREBt, 2 pacientes corresponden a ARSA, un paciente a LMMC y 3 a AREB.

## **Complicaciones**

**Infecciones:** Se encontró 11 infecciones como complicación. Las infecciones más frecuentes fueron las infecciones respiratorias (neumonías) con un 63.6% y las infecciones urinarias (27.3%). Las infecciones se presentaron en cuatro de los 5 subtipos de SMD: AR,

ARSA, AREB y AREBt. No hay relación entre alguna variedad de SMD y la ocurrencia de infección.

**Hemorragias:** Presentaron sangrado 5 pacientes. El lugar de sangrado más importante fue el SNC (43%), seguido de la localización subconjuntival (43%) y gastrointestinal con 14%. De los 5 pacientes cuatro tenían AR y el otro LMMC.

La anemia provocó insuficiencia cardiaca en 8 pacientes. Dos pacientes presentaron cuatro episodios de insuficiencia cardiaca congestiva. Se presentó insuficiencia cardiaca en todas las variedades de SMD sin predominio de alguna de ellas.

### Evolución

En cinco pacientes (27.8%) la variedad inicial de SMD cambió y evolucionó a otra variedad y/o a Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Dos pacientes con AR cambiaron a AREB y uno de ellos evolucionó a LMA. Los dos pacientes con ARSA se transformaron a AREB y luego uno evolucionó a LMA y un paciente con AREBt evolucionó a LMA.

La evolución a Leucemia Mieloide Aguda ocurrió en cuatro pacientes (22.2%), siendo el tiempo medio de transformación de 12.9 meses. El rango observado fue desde un mes hasta los 19 meses. Se calculó la curva de probabilidad de transformación leucémica en el tiempo ([Figura N°1](#)) encontrándose que la posibilidad de transformación a los tres meses de diagnóstico fue de 12.1%, y al año y medio ascendió al 47.3%.

Las variedades de SMD que viraron a LMA fueron AR, ARSA, AREB y AREBt. El tiempo desde el diagnóstico hasta su viraje a LMA fue el siguiente: AR en 5.9 meses, ARSA 19 meses, AREB 1 mes y AREBt 5.7 meses.

### Mortalidad

Ocho pacientes fallecieron; uno por insuficiencia cardiaca de gasto alto, dos por hemorragia subaracnoidea, tres por neumonía y dos pacientes por causas desconocidas.

La probabilidad de supervivencia a los 3 meses del diagnóstico fue de 72.26% y al año y medio fue de 43.38%, siendo el tiempo medio de supervivencia de 9.2 meses.

### Tratamiento

En la [figura N°2](#), se puede apreciar el tratamiento recibido por cada paciente. Recibieron tratamiento, en algún momento de la enfermedad, 15 pacientes (83.3%).

Los tratamientos empleados fueron terapia transfusional, Arabinosido de Citosina (ARAC), andrógenos, vitamina B12, ácido fólico y piridoxina.

Quince pacientes (83.2%) recibieron terapia transfusional, 5(30%) forma periódica (cada mes), y 10 pacientes en una o dos oportunidades.

ARAC, fue administrado a dos pacientes (11.1%) que tenían AREBt.

Cuatro pacientes (22.2%) recibieron andrógenos, dos recibieron danazol y dos oximetolona. Dos de ellos durante un mes y los otros por más de 3 meses. Todos requirieron transfusiones durante ó posterior al tratamiento.

Vitamina B<sub>12</sub> se le administró a 6 (33.3%) pacientes durante 10 días aproximadamente, no evidenciándose respuesta alguna. Ácido fólico no recibieron 3 pacientes (16.7%) durante 6 a 19 días, no encontrándose respuesta. Dos de ellos recibieron a la vez vitamina B<sub>12</sub>.

Piridoxina sólo fue administrada a dos pacientes (11.1%) durante 5 días, no objetivándose respuesta favorable.

## **DISCUSION**

Los Síndromes Mielodisplásicos son entidades en donde una célula pluripotencial sufre una mutación (con riesgo de mutaciones posteriores) dando como resultado una variedad de expresiones fenotípicas que se observan en las médulas óseas mielodisplásicas (4). Se ha comprobado que la mutación se da a nivel de la célula hematopoyética pluripotencial y se ha demostrado su naturaleza monoclonal mediante los estudios basados en la isoenzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

El mecanismo fisiopatológico propuesto por Lichtman (5) se refiere a la presencia de una hematopoyesis inefectiva, es decir, una maduración defectuosa de las células precursoras en la médula ósea, debido a la expresión fenotípica de la célula clonal mutada. Así las tres series presentan signos de displasia, proliferación de células precursoras jóvenes pero inadecuado número de células maduras, que además tienen un tiempo de vida más corto dando una médula ósea hiper celular con citopenias periféricas.

Las células de la clona que han mutado pueden presentar alteraciones ó anomalías cromosomiales. La frecuencia de estas alteraciones varían desde el 40% para Jacobs et al. (6) hasta el 80% para Yunis (7). Las principales alteraciones cromosomiales que se han reconocido son la monosomía 7, la trisomía 8, y la supresión del 5q, 7q, 7p, 9q y 20q. Hasta el momento no se ha podido relacionar la presencia de una o más alteraciones con el pronóstico de la enfermedad ni con la variedad de los SMD.

Los síntomas de los pacientes con SMD van a ser un reflejo de las alteraciones hematopoyéticas, así encontraremos diversos cuadros clínicos debidos a: anemia, trombocitopenia y/o granulocitopenia. Nosotros hallamos que el 89% de los pacientes estudiados presentaron síntomas en relación con las(s) citopenia(s) presentes(s). Siendo los síntomas más frecuentes los relacionados con la anemia: disnea, palpitaciones, cefalea, astenia. Un síntoma que llamó la atención fue la presencia de dolor óseo y/o articular (presente en 5 pacientes), que según Varela (8) es una molestia inicial que se presenta en algunos pacientes.

Al agrupar los síntomas y signos por síndromes hallamos que el síndrome más frecuente fue el anémico con un 72%, esto coincide con Sanz (9) quien encuentra que es el síndrome más frecuente que presentan los pacientes (69%). El síndrome hemorrágico fue el segundo

en frecuencia de presentación en los pacientes con un 28%, igual al 28.3% que reporta Giralt (10) en su estudio, pero ligeramente superior al 24% encontrando por Fourcar (11) y al 20% de Sanz (9). En cuanto al síndrome infeccioso lo encontramos en un 17% de los pacientes, porcentaje que está entre 10 a 20% descrito en la literatura (10,12).

La presencia de bicitopenia y pancitopenia es un signo de mal pronóstico en los pacientes con SMD, hecho que fue observado y comprobado por Mufti (13) y Kerkhofs (14). Nosotros encontramos que un 61.1% de los pacientes presentaron pancitopenia, un 33.3% bicitopenia y 5.5 de monocitopenias al momento del diagnóstico, a diferencia de Giralt (10) quien encuentra que el porcentaje de monocitopenia, bicitopenia y pancitopenia presentes en su estudio son similares (37.5%, 31.6% y 30.8% respectivamente).

Según el registro francés (15), trombocitopenia ocurre en un 25% de los pacientes pero es generalmente leve a moderada. Giralt (10) reporta en su serie un 51% de pacientes con trombocitopenia. En el presente trabajo encontramos llamativamente un 83.3% de trombocitopenia siendo la mayoría una trombocitopenia severa (61%).

Las principales anormalidades en la sangre periférica están en la morfología del eritrocito: presencia de poiquilocitosis (16) y anisocitosis (17). Nosotros hallamos coincidentemente, anisocitosis y poiquilocitosis en un 78%.

Debido a la eritropoiesis inefectiva existente en la médula ósea la maduración es anormal pudiéndose observar inclusiones citoplasmáticas como Cuerpos de Howell-Jolly, punteado basófilo y fragmentación nuclear (17,18). No encontramos estas alteraciones en sangre periférica, pero si las hallamos en médula ósea.

Los cambios morfológicos que hallamos en los granulocitos coinciden con los descritos por Bennett (2). La tercera parte de los pacientes presentaban granulocitos hipogranulares y 22.2% presentó hipersegmentación. También se observó la presencia de alteraciones nucleares de tipo Pseudo Pelger.

Boogaerts (20), reporta que además de alteraciones morfológicas, los granulocitos presentan alteraciones funcionales como una adhesión disminuida, quimiotaxis deficiente, menor contenido enzimático, fagocitosis disminuida y capacidad germicida anormal. Esto podía explicar el porque de infecciones severas en dos de nuestros pacientes que tuvieron granulocitos en número normal, uno de los cuales falleció por una neumonía severa con solo cuatro días de enfermedad.

La celularidad de la médula ósea observada en el presente estudio esta de acuerdo a lo que señala la literatura. Tricot (21) encuentra un 80% de médulas hipercelulares y Ríos (22) reporta un 63%. Nosotros encontramos que las médulas óseas estaban repartidas 50% con celularidad normal y el otro 50% hipercelular. Encontramos diseritropoiesis en todos menos uno de los pacientes (95%), porcentaje mayor al reportado por Tricot (21) y Ríos (22), 34% y 72% respectivamente. La diseritropoiesis halladas son aquellas que reportan Bennett (2), Ríos (22) y Villegas (23). Así nosotros encontramos núcleos anormales en los normoblastos en un 61.1%, cuerpos de Howell-Jolly en un 33.3%, punteado basófilo en un 22.2% y multicelularidad en un 22.2% y multicelularidad en un 11.1%.

Al igual que Ríos (22), hallamos la serie megacariocítica con celularidad normal o aumentada, en más de 60% de pacientes. El 90% de los pacientes presentó dismegacariopoesis, similar al reportado por Ríos (22), pero mucho mayor al 40% hallado por Tricot (21). La dismegacariopoesis se caracterizó por la presencia de micromegariocitos, que es considerado también como un marcador displásico específico para el diagnóstico de los SMD (19,24).

Quince pacientes presentaron blastos en la médula ósea y cuyo porcentaje de presentación sirvió para poder clasificar a los pacientes dentro de las cinco variedades de SMD. Encontramos 8 pacientes con AR, dos con ARSA, tres con AREB, uno con LMMC y cuatro con AREBt. Varios estudios han demostrado relación entre la variedad y el tiempo de supervivencia (9,12,25,26), teniendo mejor pronóstico ARSA luego AR, LMMC y con el peor pronóstico AREBt. Nosotros no hemos podido calcular el tiempo de supervivencia separadamente para cada variedad debido al pequeño número de casos estudiados.

Diez de los 18 pacientes (55.5%) del presente estudio fueron seguidos hasta su fallecimiento o su transformación a leucemia aguda, lamentablemente ocho pacientes se perdieron al seguimiento. El 28% de los pacientes estudiados evolucionaron de una variedad de SMD a otro o a leucemia mieloide aguda.

Tuvieron biopsia de hueso 13 pacientes: 7 pacientes con AR, los 2 pacientes con ARSA, 3 con AREBt y el paciente con LMMC. Al igual que en el aspirado de médula ósea hallamos en casi todos los pacientes (92.3%), la presencia de micromegacariocitos que como ya mencionamos antes es considerado un marcador displásico específico para el diagnóstico de SMD (19,24). Tricot (27,28) observó que la “Localización Anormal de Precursores mieloides Inmaduros (LAPI)”, es signo de mal pronóstico (corto tiempo de supervivencia y mayor probabilidad de evolucionar a LMA). En el presente estudio nosotros hallamos LAPI en 8/13 pacientes (61.5%) y al igual que Tricot (27,28) hallamos pacientes con LAPI negativo solo en las variedades AR y ARSA y no en AREBt y LMMC. Llamativamente solo uno de los tres pacientes, con biopsia de hueso, que evolucionaron a LMA presentaba LAPI positivo.

Las complicaciones que aparecen en los pacientes con SDM son debidas a una hematopoyesis anormal (dispoiesis) esto es citopenias y disfunciones celulares.

Las infecciones constituyeron la primera causa de complicaciones con un 45.8%. Weisdorf (29) y Giralt (10) encuentran que las infecciones son la principal causa de complicaciones (39% y 65% respectivamente). Nosotros encontramos que las infecciones más frecuentes fueron de tracto respiratorio bajo (neumonía en un 63.6%, porcentaje similar al reportado por Weisdorf (29). Giralt (10) y Pomeroy (30), también encuentran que las infecciones respiratorias son las principales causas de infecciones pero con un porcentaje menor al nuestro (53.8 y 23% respectivamente). El 50% de los pacientes que presentaron alguna infección tuvieron neutrófilos en un número mayor a  $1000/\text{mm}^3$ , lo que nos haría suponer que el riesgo de infección no solamente es debida a la neutropenia sino también a disfunción del neutrófilo (20).

En nuestro trabajo la segunda complicación más frecuente (33.3%) fueron los cuadros de anemia que requirieron hospitalización ya que provocaron cuadros de insuficiencia cardíaca y/o alteración hemodinámica severa.

La tercera complicación fue la hemorragia. Nosotros hallamos un 20.8% de hemorragias (5 pacientes) como complicaciones, siendo la trombocitopenia la causa de estos sangrados. Weisdorf (29) y Beris (16) encuentran que las hemorragias representan el 20% de las complicaciones y el lugar de sangrado más frecuente es el tracto gastrointestinal. Para nosotros el principal lugar de sangrado fue el sistema nervioso central ya que 3 de los 5 pacientes (16.6% de todos los pacientes) presentaron una hemorragia subaracnoidea (HSA) y solo un paciente presentó hemorragia del tracto digestivo.

La complicación más temida sería de SMD es la evolución a leucemia mieloide aguda. El porcentaje de pacientes que evolucionan a LMA varía desde 12% (29) hasta un 45.5%(31). Nosotros en el presente estudio hallamos evolución a LMA en un 22% (4/18 pacientes). La evolución a LMA ocurrió en un tiempo medio de 12.9 meses después del diagnóstico, siendo el más corto de un mes y el más prolongado de 19 meses.

El tiempo medio de supervivencia que hallamos en el presente estudio fue de 9.2 meses, similar al reportado por otros que va desde 7.7 meses (26) hasta los 27 meses (29) ([Ver tabla N° 1](#)). El corto tiempo medio de supervivencia puede deberse a que casi un 50% de los pacientes en el presente estudio están dentro de la variedad de AREB y AREBt, que son las dos variedades, según la literatura (9,13,26,32), con el más corto tiempo de supervivencia, sobre todo AREBt.

No se tiene una terapia o esquema de tratamiento específico para estos pacientes. En lo que sí se está de acuerdo es que la terapia de soporte es la base del manejo de estos pacientes (33,34). Se debe emplear solo transfusión de plaquetas cuando exista evidencia clínica de sangrado activo. En nuestro estudio más del 80% de los pacientes necesitó transfusiones y en todos ellos fue el tratamiento principal; en un tercio de ellos la necesidad de transfusión fue periódica, no evidenciándose sobrecarga de hierro en ninguno de ellos.

El uso de agentes inductores de la diferenciación está basado en su actividad in vitro de inducir la diferenciación de células precursoras (35,36) y que podrían tener algún resultado positivo en el tratamiento de los SMD. Las drogas utilizadas fueron ácido 13-cis Retinoico, la 1,25-Dihidroxicalciferol (Vitamina D<sub>3</sub>) y el Arabinosido de Citosina a dosis bajas. Sin embargo estudios clínicos no han resultado mejores que la terapia de soporte (37,38).

En el presente estudio prospectivo fueron tratados 2 pacientes con ARA C a dosis bajas por un tiempo de 14 y 21 días. Ninguno de los dos presentó respuesta favorable. Se reporta solo un 16% de respuesta con este esquema, lamentablemente casi el 90% de los pacientes presentan mielotoxicidad y una mortalidad del 15% relacionada con el tratamiento (34,36).

Los factores estimulantes del crecimiento hematopoiéticos son glicoproteínas que regulan la proliferación y diferenciación de células progenitoras hematopoiéticas. Algunos de estos factores (Factor estimulante de colonia de granulocito-macrófago (GM-CSF); interleukina 1; interleukina 3 actúan en la células de estadios hematopoiéticos tempranos por lo que

pueden diferenciar las tres líneas celulares, mientras que otros factores actúan sobre células precursoras más diferenciadas (factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF), y factor estimulante de colonias de monolitos y macrófagos (M-CSF) (34). Esperamos que en un futuro cercano podamos contar en nuestro medio con alguna de estas dos últimas opciones terapéuticas.

### **Correspondencia:**

Dr. Víctor Ulloa Pérez

Servicio de Hematología Clínica. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Av. Honorio Delgado 262, San Martín de Porres. Lima-Perú

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al., The French-American-British (FAB) Cooperative Group: Proposals for the classification of the acute leucemias. *Br J Hematol* 1976; 33: 451-458.
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Faldrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C, The French-American-British (FAB) Cooperative Group: Proposals for the for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51:189-199.
3. Kaplan El & Meir: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Ass* 1958; 53: 457-481.
4. Verwilghen RL, Boogaerts MA,: The myelodysplastic syndromes. *Blood Rev* 1:34-43, 1987.
5. Lichtman MA, Brennan JK: Hemopoietic stem cell disorders: Myelodysplastic. *Hematology*. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. Ed Mc Graw-Hill Publishing Company 1990. 5-7-516.
6. Jacobs A, Clark RE: Patogénesis and clinical in myelodysplastic 951.
7. Yunis JJ, Lobell M, Arneses MA, et al.: Refined chromosomal study helps define prognostic subgroup in most patients with primary myelodysplastic síndromes and acute myelogenous leucemia. *Br J Hematol* 1988; 68: 189-194.
8. Varela BL, Chuang C, Woll JE, et al.: Modification in the classification of primary myelodysplastic síndromes. *Haematol Oncol* 1985; 3:55.
9. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, et al.: regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factor in 370 patients. *Blood* 1989; 74:395-408.
10. Giralt M, Rubio-Felix D, Sala F, et al.: Semiología clínica, evolución terapéutica de los síndromes mielodisplásicos. *Sangre (Barc)* 1985; 30:705-712.
11. Foucar K, Langdon II RM, Armitage JO, et al.: Myelodysplastic syndromes A clinical and pathologic análisis in 109 cases. *Cancer* 1985; 56:553-561.
12. García S, Sanz MA, Amigo V, et al.: Prognostic factors in chronic myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis in 107 cases, *Am J Hematol* 1988; 27:163-168.
13. Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, et al.: Myelodysplastic syndromes : a scrotin system prognostic significance. *Br J Haematol* 1985 ; 559:425-433.

14. Kerkofs H, Hermans J, Haak, et al.: Utility of the FAB classification for myelodysplastic syndromes investigation of prognostic factors in 237 cases. *Br J Haematol* 1987; 65:73-81.
15. Groupe française de morphologie hématologique: French registry of acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Cancer* 1987; 60:1385-1394.
16. Beris P: Primary clonal myelodysplastic Syndromes, *Semin in Hematol* 1989; 26:216-233.
17. Linman JW, Bagby GC: the preleukemic syndrome (hemopoietic dysplasia). *Cancer* 1978; 42:854.
18. Bennett JM, Classification of the Myelodysplastic Syndromes. *Clinics in Hematology* 1986; 4: 910-923.
19. Kuriyama K, Tomonaga M, Matsuo T, et al.: Diagnostic significance of detecting pseudo-Pelger-Huët anomalies and micro-megakaryocytes in myelodysplastic syndromes *Br J Haematol* 1986; 63:665-669.
20. Boogaerts MA, Nelissen V, Roelant C, et al.: Blood neutrophil function in primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1983; 55:217-227.
21. Tricot G, De Wolf-Peeters C, Hendrick B, et al.: Bone Marrow histology in myelodysplastic syndromes. I: Histological findings in myelodysplastic syndromes and comparison with bone marrow smears. *Br J Haematol* 1984; 57: 423-430.
22. Rios A, Cañizo MC, Saenz Ma, et al.: Bone Marrow biopsy in myelodysplastic syndromes: morphological characteristic and contribution to the study of prognostic factors. *Br J Haematol* 1990; 75:26-33.
23. Villegas A, Guerra JL, Del Potro E, et al.: Morfología y Histoquímica en el diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos. *Sangre (Barc)* 1985; 30:638-650.
24. Wong KF, & Chan KC: Are "dysplastic" and hypogranular megakaryocytes specific markers for myelodysplastic syndromes, *Br Hematol* 1991; 77:509-514.
25. Michels SD, McKenna RW, Artur DC, et al.: Therapy related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: A clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood* 1985; 65:1364-1372.
26. Vallespi T, Torradella M, Julia A, et al.: Myelodysplastic syndrome: a study of 101 cases according to the FAB classification. *Br J Haematol* 1985; 61:83-98.
27. Tricot G, De Wolf-Peeters C, Vlietinck R, et al.: Bone marrow histology in myelodysplastic syndromes. II: Prognostic value of abnormal localization of immature precursors in SMD. *Br J Haematol* 1984;58:217-225
28. Tricot G, Vlietinck R, Boogaerts A, et al.: Prognostic factor in the myelodysplastic syndromes: importance of initial data on peripheral blood count, bone marrow cytology, trphine biopsy and chromosomal analysis, *Br J Haematol* 1985; 60:19-32.
29. Weisdorf DJ, Oken MM, Rydell RE, et al.: Infection in the myelodysplastic syndromes. *Am J Med.* 90:338-344, 1991.
30. Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, et al.: Infection in the myelodysplastic syndromes. *Am J Med.* 90:338-344, 1991.
31. Tricot G, Boogaerts A, De Wolf-Peeters C, et al.: The myelodysplastic syndromes: different evolution patterns based on sequential morphological and cytogenetic investigation. *Br J Haematol* 1985; 59:659-670.
32. Jacobs RH, Cornbleet Ma, Varduman JW, et al.: Prognostic implications of morphology and karyotype in primary myelodysplastic syndromes. *Blood* 1986; 67:1765-1772.

33. Buzaid AC, Garewal HS, Greenberg BR: Management of myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 1986; 80:1149-1157.
34. Cheson BD, The Myelodysplastic syndromes: current approaches to therapy. *Ann Intern Med* 1990; 112:932-941.
35. Greenberg PL: Treatment of myelodysplastic syndromes. *Blood Reviews* 1991;5:42-50.
36. Noël P: Management of patients with myelodysplastic syndromes. *Mayo Clin proc* 1991; 66:485-497.
37. Clark RE, Ismail SA, Jacobs A, et al.: A randomized trial of 13-cis retinoic acid with or cytosine arabinoside in patients with the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1987; 66:77-83.
38. Koefflet HP, Heitjan D, Mertelsmann R, et al.: Randomized study of 13-cis retinoic acid vs. Placebo in the myelodysplastic disorders. *Blood* 1988;71:703-708