

Síndromes mielodisplásicos en pediatría. Realidad en nuestro país de una enfermedad infrecuente y grave

Myelodysplastic Syndromes in Pediatric patients.
Reality of a rare and severe disease

Escobar NF, Drelichman G, Viso M,
Moreno Peñarrieta K, Daloi K

¹Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

²Fundación Favaloro

fernandezescobarnicolas@gmail.com



COMPLEJIDAD
DIAGNOSTICO
TERAPÉUTICO
EN SÍNDROMES
MIELODISPLÁSICOS
PEDIÁTRICOS

HEMATOLOGÍA

Volumen • 20

Número Extraordinario: 90 - 102

I Jornada Latinoamericana de la SAH:

Agosto 2016

Palabras clave: Síndromes mielodisplásicos,
Citopenias,
Médula ósea hipoplásica.

Keywords: Myelodysplastic syndromes,
Cytopenias,
Hypoplastic bone marrow.

Introducción:

El síndrome mielodisplásico (SMD) es un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de la stem cell hematopoyética, que se caracteriza por citopenias a nivel de sangre periférica, hematopoyesis inefectiva a nivel de la médula ósea y displasia a nivel de dos o más líneas celulares.

Los SMD en la población pediátrica representan menos del 10% de la patología hemato-oncológica.

La incidencia es de 1 caso cada 10⁶ niños según datos de los registros internacionales. En nuestro país este dato es desconocido hasta la fecha.

Los SMD pueden ser de novo o secundarios a enfermedades constitucionales, tales como la trisomía 21, la trisomía 8, la neutropenia congénita (síndrome de

Kostman), el síndrome de Shwachman – Diamond, la anemia de Fanconi, la ataxia – telangiectasia, la disqueratosis congénita, el síndrome de Li Fraumeni, la neurofibromatosis tipo 1, la monosomía 7 familiar o a las inmunodeficiencias congénitas. También pueden ser secundarios a quimioterapia y/o radioterapia.

Representan un desafío diagnóstico muy importante en la población de pacientes pediátricos siendo la anemia aplásica adquirida (AAA) y los síndromes de falla medular congénita (SFMC) los diagnósticos diferenciales más importantes. Mientras que los SFMC pueden ser diagnosticados por sus caracterís-

ticas clínicas peculiares y/o aberraciones genéticas subyacentes, la distinción entre la AAA y el SMD hipoplásico es motivo de discusión aún actualmente. Las clasificaciones de los SMD en la población de pacientes pediátricos ha sido extrapolada habitualmente de la clasificación de pacientes adultos.

El 70% de los pacientes con SMD tienen alteraciones del estudio citogenético. La monosomía del cromosoma 7 está presente en el 40% de los casos seguida de la trisomía del cromosoma 8. También se han descrito mutaciones del gen RAS, de un pronóstico muy adverso. Los cariotipos descritos con un pronóstico más favorable son muy infrecuentes en pediatría. La presencia de un cariotipo complejo caracterizado por > 3 alteraciones cromosómicas, al menos una alteración estructural, es el más fuerte marcador pronóstico independiente.

Fisiopatología y patogenia:

Los mecanismos moleculares precisos del desarrollo de la mielodisplasia todavía no han sido exactamente revelados. La diferente sensibilidad de esta enfermedad a los inhibidores de la ADN metiltransferasa y la presencia de perfiles epigenéticos marcadamente anormales sugirió la existencia de un mecanismo epigenético que subyace a la patología.

Recientemente, la llegada de nuevas tecnologías para la detección de anomalías genéticas ha llevado a la descripción de un conjunto de mutaciones recurrentes novedosas en pacientes con esta enfermedad. La mayoría de estas se han descrito en los genes que codifican diferentes componentes de la maquinaria epigenética. También han sido mencionadas en los últimos tiempos las mutaciones en genes de corte y empalme de *ARNm*, lo que demuestra la complejidad molecular existente en los SMD.

Los SMD, trastornos clonales de la hematopoyesis, afectan a las células madre hematopoyéticas incluyendo la serie eritroide, granulocítica y megacariocítica. Las hipótesis primarias aceptadas para la patogénesis de dicho síndrome, implican una alteración genética inicial de una célula madre hematopoyética, el desarrollo posterior de exceso de citoquinas, con una respuesta inflamatoria que conduce a una cascada pro-apoptótica, citopenias periféricas resultantes, todo a pesar de una médula ósea hiper celular.

Las anomalías cromosómicas clones se observan en células de médula ósea en un 30% a 50% de los ca-

sos de SMD *de novo* y en un 80% de los pacientes con SMD secundario. Las alteraciones predominantes descubiertas, son las deleciones cromosómicas no aleatorias, lo que sugiere un mecanismo patogénico sobre la base de la pérdida de genes supresores tumorales o haplo-insuficiencia de genes necesarios para una mielopoyesis normal. El valor pronóstico de datos citogenéticos, apoya la teoría de un evento genético inicial. Las características genéticas de estas enfermedades a menudo incluyen, deleciones cromosómicas no aleatorias clonales (por ejemplo, 7q-, 5q-, 20q-, 6q-, 11q- y 13q-) que aparecen para inactivar los genes supresores de tumores necesarios para el desarrollo normal de las células. Estos genes supresores así como oncogenes activados han sido de muy difícil identificación, todas estas, resultado de translocaciones cromosómicas, otro tipo de lesiones cromosómicas en la mielodisplasia y trastornos mieloproliferativos.

Las mutaciones somáticas, ahora detectadas en la mayoría de los casos de mielodisplasia, pueden incluir:

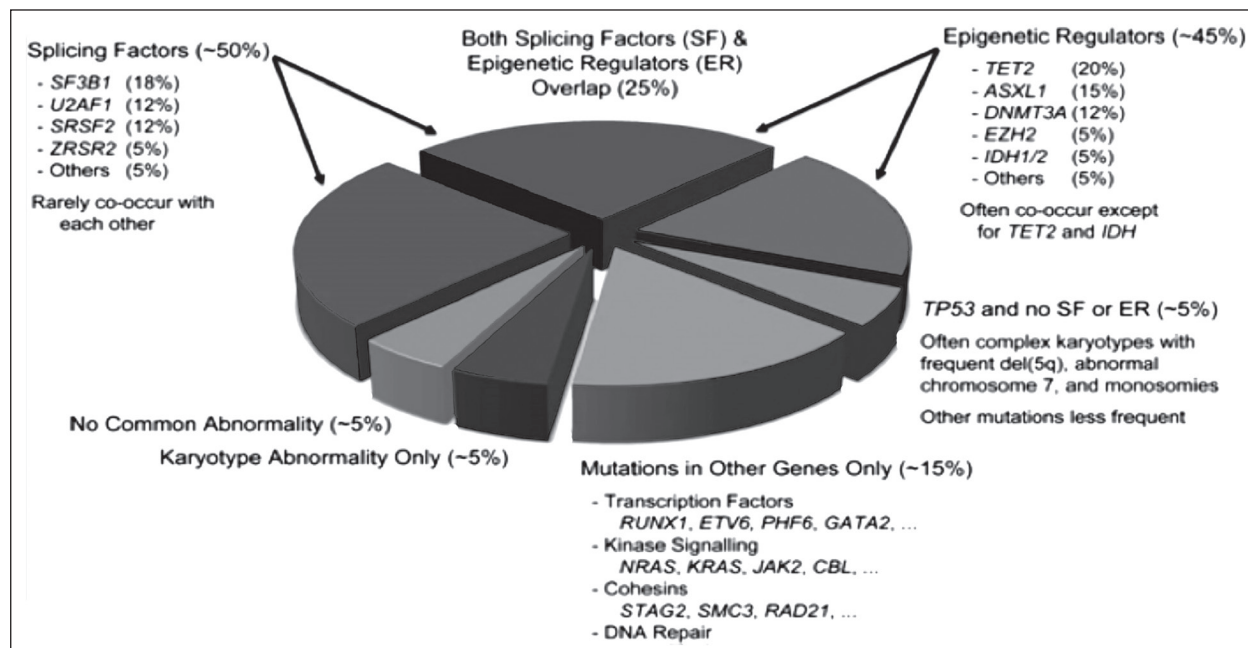
- **Genes que codifican moléculas de señalización:** (*ANR, KRAS, CBL, JAK2, FLT3*),
- **Reguladores epigenéticos:** (*TET2, ASXL1, EZH2, UTX, IDH1, IDH2, DNMT3A, SETBP1*)
- **Factores de empalme:** (*SF3B1, SRSF2, ZRSF2, U2AF1*)
- **Genes reguladores de transcripción:** (*RUNX1, NPM1 y TP53*)
- **La hipermetilación generalizada de genes**, un hallazgo importante en la progresión de SMD.

En un estudio de 1.663 casos de SMD, 1098 (66%) tenían una única anomalía cromosómica, 237 (22%) presentaron la monosomía del cromosoma 7, y 431 (39%) tuvieron una deleción parcial del cromosoma 5. Otras anomalías incluyeron los cromosomas 6, 9, 11, 12, 13, y 17. Es importante destacar que la mayoría de estas, se correlacionan con el pronóstico. Después de la quimioterapia intensiva, 60% de los pacientes con un cariotipo aparentemente normal entraron en remisión completa (duración media, 16 meses), mientras que los pacientes con alteraciones del cromosoma 5 o 7 o anomalías cromosómicas complejas tuvieron una tasa de remisión de tan solo un 20% (duración media, de 4 a 5 meses).

Del mismo modo, los SMD secundarios generalmente muestran monosomía del cromosoma 5, 7 o supresiones parciales, alteraciones del cromosoma

7 están asociadas con la disminución del tiempo de sobrevida.

Figura 1. Mutaciones presentes en los SMD.



Clasificación de los SMD:

La pancitopenia con disminución grave de la celularidad en la médula ósea en los niños, puede ser causada por una amplia variedad de trastornos subyacentes (Tabla 1); de estos, la ASS, la citopenia

refractaria de la infancia y los SFMC, son 3 de los diagnósticos más comunes.

La distinción clínica e histopatológica entre estos 3 grupos de trastornos es un desafío bien conocido y tiene importantes implicancias terapéuticas.

Tabla 1. Trastornos con médula ósea hipoplásica.

TRASTORNOS NO HEMATOLÓGICOS
• Infecciones: (CMV, EVB, Herpes virus, Parvovirus, Varicela, HIV, leishmaniasis visceral.
• Deficiencia de vitaminas: deficiencia de vitamina B12, folatos, vitamina E.
• Trastornos metabólicos: deficiencia de mevalonato kinasa
• Enfermedad reumatológica
• Deleciones mitocondriales: síndrome de Pearson
TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS
• Síndromes de Fallo Medular Congénito (SFMC)
• Aplasia Medular Adquirida (AAA)
• Síndrome Mielodisplásico (MDS)
• Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)
• Fase hipoplásica de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)
• Linfocitosis hemofagocítica
• Trastornos linfoproliferativos autoinmunes

Históricamente es a través de las clasificaciones que provienen de la patología hematológica en adultos que luego se desarrollan las clasificaciones en la población pediátrica. Son las MDS un ejemplo de esta situación y se destacan por su relevancia en el pasado y actual las siguientes clasificaciones (**Tablas 2 y 3**).

Tabla 2. Clasificación clásica FAB de los SMD.

Patología	Características
Anemia Refractaria (AR)	Citopenia de una línea celular en SP: MO normo o hiper celular con displasia: < 1 % de blastos en SP y < 5% de blastos en MO
Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo (ARSA)	Citopenia, displasia y el mismo % de blastos en SP y MO como en AR. Los sideroblastos en anillo representan > 15% de células nucleadas en MO
Anemia Refractaria con Exceso de Blastos (AREB)	Citopenia de dos o más líneas celulares en SP : displasia de las tres líneas hematopoyéticas: < 5% de blastos en SP y 5-20% en MO.
Anemia Refracatria con Exceso de Blastos en Transformación (AREB T)	Hallazgos hematológicos idénticos al AREB, pero > 5% de blastos en SP o 21-30% de blastos en MO o presencia de bastones de Auer en los blastos.
Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC)	Monocitos en SP (>1 x 10 ⁹ /L): < 5% de blastos

Tabla 3. Clasificación clásica de la OMS para los SMD.

Enfermedad	Hallazgos en sangre periférica	Hallazgos en médula ósea
Citopenia refractaria, con displasia multilineal (AR, NR, TR)	Citopenia ^{a, d} Sin blastos o < 1% Monocitos < 1 x 10 ⁹ /L	Displasia unilateral (> 10%) < 5% de blastos < 15% de sideroblastos en anillo
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA)	Anemia ^a Sin blastos o < 1% Monocitos < 1 x 10 ⁹ /L	Solo displasia eritroide < 5% de blastos > 15% de sideroblastos en anillo
Citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM)	Citopenias Sin blastos o raros ^b Monocitos < 1 x 10 ⁹ /L Sin cuerpos de Auer ^c	Displasia en > 10% de las células de dos o más líneas mieloides. < 5% de blastos < 15% de sideroblastos en anillo Sin cuerpos de Auer
Citopenia refractaria con displasia multilineal y sideroblastos en anillo (CRDM-SA)	Citopenias Sin blastos o raros ^b Monocitos < 1 x 10 ⁹ /L Sin cuerpos de Auer	Displasia en > 10% de las células de dos o más líneas mieloides. < 5% de blastos > 15% de sideroblastos en anillo Sin cuerpos de Auer
Anemia refractaria con exceso de blastos – 1 (AREB-1)	Citopenias < 5% de blastos ^b Monocitos < 1 x 10 ⁹ /L Sin cuerpos de Auer	Displasia uni o multilineal Blastos 5 – 9% Sin cuerpos de Auer

Anemia refractaria con exceso de blastos – 2 A (AREB-2)	Citopenias Blastos 5 – 19% Monocitos < 1 x 10 ⁹ /L Cuerpos de Auer	Displasia uni o multilineal Blastos 10 – 19% Cuerpos de Auer
SMD con delección del (5q) aislada	Anemia Plaquetas normales o aumentadas Blastos < 5% Sin cuerpos de Auer	Megacariocitos normales o aumentados con núcleos hipolobulados Blastos < 5% Del (5q) como única anormalidad citogenética Sin cuerpos de Auer
<p>^a Ocasionalmente puede haber citopenia</p> <p>^b Si el porcentaje de blastos en la médula ósea es < 5%, pero los mieloblastos en sangre son de 2 – 4%, la clasificación diagnóstica es de AREB-1. Si el porcentaje de blastos en la médula ósea es < 5% y el porcentaje de mieloblastos en la médula ósea es < 1%, se considera un MDS inclasificable.</p> <p>^c Los casos con Auer y < 5% de blastos en la sangre y < 10% en la médula, pueden ser clasificados como AREB-2</p> <p>^d Los casos con displasia unilineal y pancitopenia son considerados MDS inclasificable.</p>		

Muchas de las características morfológicas, inmunofenotípicas y genéticas características en los adultos también se observan en las formas infantiles de la

enfermedad, pero hay algunas diferencias significativas, especialmente en pacientes que no tienen blastos en la sangre periférica o la médula ósea (**Tabla 4**).

Tabla 4. Diferencias entre los SMD del adulto y de los niños.

SMD en adultos	SMD en niños
1. Anemia refractaria con sideroblastos en anillo: Poco común.	1. Anemia Refractaria con sideroblastos en anillo: extremadamente rara.
2. Síndrome Mielodisplásico con anormalidad aislada del cromosoma 5q es común con buen pronóstico.	2. Síndrome Mielodisplásico con anormalidad aislada del cromosoma 5q es muy rara.
3. Anemia aislada es la más frecuente presentación de la anemia refractaria en los adultos.	3. Anemia aislada, presentación poco común, lo más frecuente de la anemia refractaria en los niños es la presencia de trombocitopenia y neutropenia.
4. La médula ósea es hiper celular.	4. La médula ósea es hipocelular en la mayoría de los casos.
5. La anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB T): no se ha mantenido en la presente clasificación de la OMS, ya que estos casos se comportan como LMA.	5. La anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T) se ha mantenido en la clasificación de la OMS para el SMD. Los niños con AREB-T tienen recuentos sanguíneos periféricos estables durante semanas o meses y no se comportan como LMA.
6. AREB 1 y 2 (anemia refractaria con exceso de blastos); distinción basada en porcentaje de blastos en sangre periférica/médula ósea tiene importancia pronóstica útil.	6. AREB 1 y 2 (anemia refractaria con exceso de blastos); distinción basada en porcentaje de blastos en sangre periférica/Médula ósea no tiene significado pronóstico

La necesidad de un enfoque pediátrico para el diagnóstico y tratamiento de los SMD en niños y adolescentes ha resurgido en las últimas dos décadas. La

modificación pediátrica de la primera clasificación de la OMS en donde subdivide al SMD en (**Tabla 5**).

Tabla 5. Clasificación de la OMS donde se subdivide el SMD pediátrico.

<p>1. Síndrome Mielodisplásico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Citopenia refractaria de la niñez (CCR): < 2% de blastos en sangre periférica y < 5% en Médula ósea. • AREB (Anemia refractaria con exceso de blastos): presencia en sangre periférica de 2% -19% de blastos y / o 5% -19% en Médula ósea. • AREB-T (Anemia Refractaria con exceso de blastos en transformación): presencia de 20% -29% de blastos en sangre periférica y / o médula ósea
<p>2. Leucemia Mielomonocítica Juvenil (LMMJ)</p>
<p>3. Enfermedades específicas relacionadas al síndrome de Down.</p>

Cuadro Clínico en los SMD en pediatría

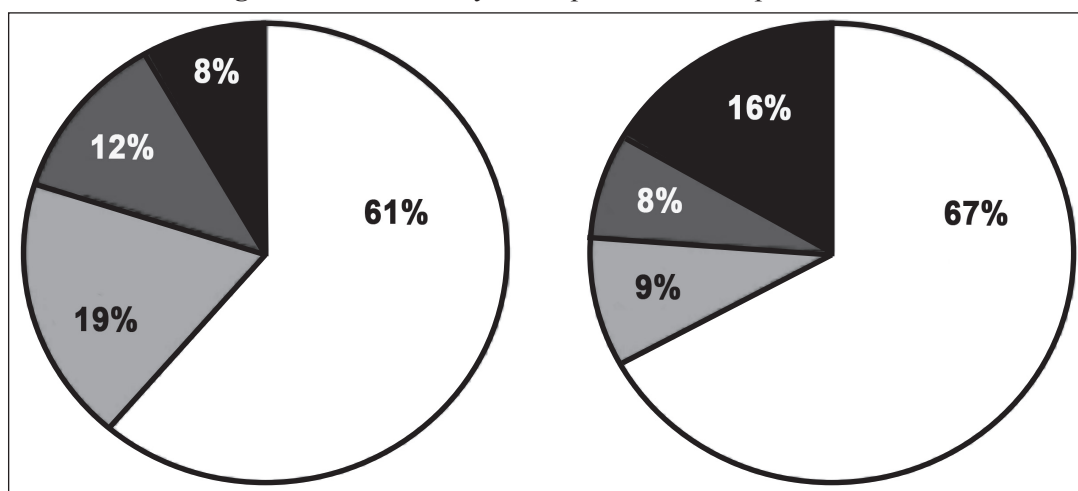
1. Citopenia refractaria de la infancia (CCR)

Es el tipo más común de SMD en niños y adolescentes, representando la mitad de los casos. Afectan a ambos sexo por igual. Usualmente presentan pancitopenia, ya sea, anemia, trombocitopenia y neutropenia. En estos pacientes, es más frecuente encontrar, a diferencia de los adultos (anemia), trombocitopenia y neutropenia. De hecho las 3/4 partes de los pacientes presentan recuentos <150.000/mm³ plaquetas y < 1.000/mm³ neutrófilos absolutos al diagnóstico. La anemia con una concentración de Hb <10 gr/dl, solo se observa en menos de la mitad

de los pacientes. El VCM y los niveles de Hb fetal, generalmente se encuentran elevados.

Debido a una variedad de trastornos hematológicos que pueden inducir a la mielodisplasia secundaria, el estudio de punción y aspirado de médula ósea (PAMO) constituye sólo un aspecto del diagnóstico. En contraste con la anemia refractaria del adulto, la mayoría de los niños con CR muestran una marcada disminución de la celularidad de la médula ósea. En un análisis preliminar de los estudios, el Grupo de Trabajo Europeo de SMD de la infancia (EWOG-MDS) 1998 y 2006, encontró que el 81% de los pacientes con CR tenía una médula ósea hipocelular en la muestra de biopsia (**Figura 2**).

Figura 2. Celularidad y cariotipo en los SMD pediátricos.



**Citopenia Refractaria de la Infancia (RCC)
con celularidad normal o aumentada**
(19% de los pacientes. N = 67)

**Citopenia Refractaria de la Infancia (RCC)
con celularidad disminuida**
(81% de los pacientes. N = 288)

Cariotipo normal		Monosomía 7	
Otras anomalías		Sin resultados	

En los estudios clínicos y del laboratorio hematológico podemos encontrar los siguientes hallazgos:

- Sangre periférica y médula ósea siempre afectadas.
- Hígado y ganglios linfáticos no están generalmente afectados.
- Malestar general, sangrados, infección y fiebre.
- En un 20% de los casos los pacientes se presentan asintomáticos.
- La trombocitopenia y neutropenia se presentan en un 50 y 25% de los casos, respectivamente.
- Alteración de la serie roja en sangre periférica con anisopoiquilocitosis y macrocitosis.
- Neutropenia, la mayor parte de los casos, severa en un 25 %, asociada a displasia (pseudopelger nuclear, hipogranularidad).
- Los blastos se encuentran ausentes o en un recuento < 2% de los casos.
- En el aspirado de médula ósea se observan cambios displásicos en dos líneas celulares o excede el 10% en una línea celular. Las anomalías eritroides incluyen: multinuclearidad, cariorrexis y puentes internucleares con cambios megaloblásticos. La serie mieloide, especialmente los granulocitos presentan hiposegmentación con pseudopelger nuclear, hipogranularidad del citoplasma. Los megacariocitos se presentan ausentes o en escasa cantidad, se pueden observar micromegacariocitos, que ayudaría al diagnóstico.
- En el 75% de los pacientes presentan MO hipocelulares, la cual suele ser <5-10% de la que debería ser para la edad del mismo. Hay aumento de la eritropoyesis con acumulación de elementos inmaduros como pro-eritroblastos.
- La mayor parte de los casos con RCC muestran un cariotipo normal, sin embargo la monosomía

del cromosoma 7 es la alteración más frecuente de encontrar.

- El cariotipo es el factor pronóstico más importante de la progresión del síndrome mielodisplásico. Los pacientes con monosomía del cromosoma 7, tienen significativamente mayores posibilidades de progresión que aquellos niños que tienen cariotipos normales u otras alteraciones. Así mismo, pacientes con Trisomía del cromosoma 8 o cariotipos normales permanecen estables por períodos prolongados.
- Trasplante de Precursores Hematopoyéticos: Es la única opción curativa y es el tratamiento de elección en pacientes que presentan alteraciones genéticas como la monosomía del cromosoma 7 y cariotipos complejos en las etapas tempranas de la enfermedad (**Figura 3**).
- Conducta expectante con observación cercana para aquellos pacientes que no tienen citopenias con alto requerimiento transfusional y en ausencia de infecciones severas.

2. Citopenia refractaria con exceso de blastos (AREB) y con blastos en transformación (AREB-T):

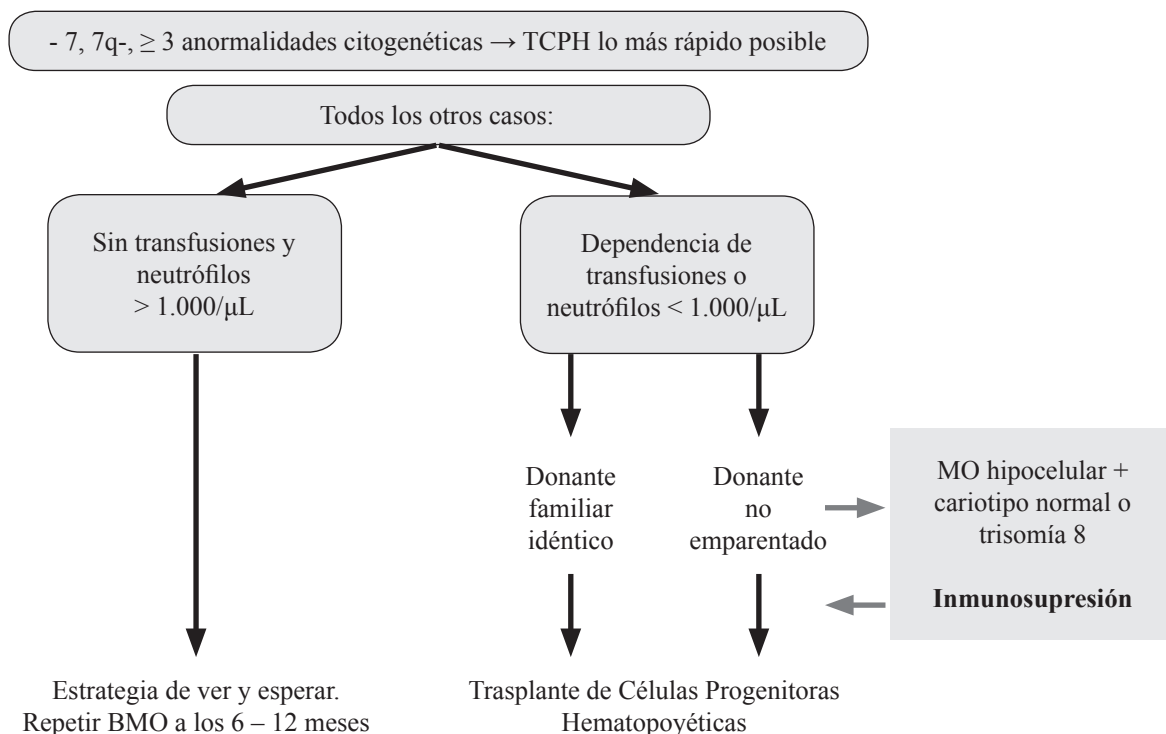
con AREB, presentan un cuadro morfológico e inmunofenotipo similar al de los adultos con esta patología. Sin embargo, estos presentan recuentos estables de laboratorio por meses a diferencia de los adultos.

La relación entre el SMD y LMA *de novo* está mejor definida por el comportamiento biológico y clínico de la enfermedad que por el recuento de blastos. Por lo tanto, la enfermedad mieloide con bajo recuento de blastos y anomalías citogenéticas normalmente asociados con LMA *de novo* se clasifica como LMA. Como se dijo anteriormente, la monosomía del cro-

mosoma 7, es la única anomalía muy sugestiva de SMD y por lo tanto, los niños que se presentan con un recuento bajo de blastos y aberraciones cromosómicas o cariotipo normal deben ser seguidos de cerca ante la sospecha de un diagnóstico de SMD. El tratamiento en pacientes con este tipo de pato-

logía, tanto AREB y el AREB-T, aún es incierto. Aunque la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que el TCPH puede mejorar la supervivencia, la importancia de la terapia citorreductora previo al trasplante sigue siendo controvertido.

Figura 3. Decisión de tratamiento acorde al cariotipo:



3. Leucemia Mielomonocítica Juvenil (JMML)

Este es el único trastorno clonal, mieloproliferativo en pediatría del precursor hematopoyético, y es el más común síndrome mieloproliferativo de la infancia. La incidencia es de aproximadamente 1,2 por millón, que comprende 2-3% de todas las leucemias infantiles, pero el 40% de los SMD.

Es un trastorno agresivo que se caracteriza clínicamente por la sobreproducción de células monocíticas que infiltra órganos, incluyendo el bazo, el hígado, el tracto gastrointestinal, y pulmón. Se han logrado importantes avances en la comprensión de la patogénesis de la LMMJ mediante la determinación de alteraciones genéticas que se producen en los pacientes. El espectro de mutaciones descritas hasta ahora en LMMJ, se presentan en los genes que codifican proteínas a través de la vía Ras/ proteína quinasa mitogen-activada (MAPK), proporcionando así nuevas oportunidades potenciales tanto para el diagnóstico y la terapéutica.

Estos genes incluyen NF1, NRAS, KRAS, PTPN11, y, más recientemente, CBL. Mientras que el actual estándar de tratamiento para los pacientes con LMMJ se basa en el TCPH, la recaída es la causa más frecuente de fracaso del tratamiento. En raras ocasiones, la resolución espontánea de este trastorno puede ocurrir.

En los estudios clínicos y del laboratorio hematológico podemos encontrar los siguientes hallazgos:

- La mayoría de los casos de LMMJ ocurren en niños menores de 3 años de edad y es dos veces más frecuente en el sexo masculino.
- Se presentan con signos de infección, marcada hepatoesplenomegalia, adenopatías, agrandamiento de las amígdalas y rash cutáneo.
- Como resultado de su asociación con neurofibromatosis, también pueden tener máculas de color café con leche.

- Presentan recuento elevado de glóbulos blancos con monocitosis, los cuales pueden presentarse displásicos, tanto en sangre periférica como en médula ósea, anemia, trombocitopenia, presencia de eritroblastos circulantes en sangre periférica, hipergammaglobulinemia y aumento de la hemoglobina fetal.
- Los blastos en sangre periférica son generalmente < 5%.
- La médula ósea se observa hiper celular con infiltración menor de 20% de blastos con evidencia de micromegacariocitos.
- La identificación de los genes asociados con estos síndromes han proporcionado una visión única en la patogénesis de esta enfermedad. Descubrimientos recientes han avanzado nuestra capacidad para hacer un diagnóstico molecular de LMMJ en el 85% y el 90% de los niños. Mutación del gen RAS se ha observado en el 20%, alteración del gen PTPN11 en el 35% y del gen NF1 en un 15% de los casos.
- Por lo tanto, la genética molecular ha llegado a ser muy útil en el diagnóstico de LMMJ, incluyendo pacientes con monosomía del cromosoma 7, cabe recalcar que no hay grandes diferencias clínicas entre LMMJ en niños con y sin monosomía 7.
- Para el diagnóstico se utilizan criterios (Tabla 7).

Tabla 7. Criterios diagnósticos de la LMMJ

<p>Criterios de laboratorio requeridos (3/3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausencia del cromosoma Filadelfia/rearreglo bcr/abl. • Conteo de monocitos en sangre periférica > 1 x 10⁹/lt. • Blastos en médula ósea < 20%.
<p>Manifestaciones clínicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia. • Esplenomegalia. • Fiebre. • Rash cutáneo. • Palidez.
<p>Criterios Adicionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incremento de Hb Fetal. • Presencia de precursores mieloides en sangre periférica. • Conteo de glóbulos blancos > 10 x 10⁹/lt. • Anormalidades clonales, incluida la monosomía del 7. • Hipersensibilidad de los progenitores mieloides in vitro a los GM-CSF (estimulantes de colonias de granulocitos).

- La LMMJ es un trastorno rápidamente mortal sin tratamiento. Los niños que no son trasplantados que se presentan con un recuento bajo de plaquetas (<33 × 10⁹/L) mueren dentro del año desde el diagnóstico.
- La transformación blástica es infrecuente y los pacientes no tratados mueren por insuficiencia de órganos debido a la infiltración por las células leucémicas.
- La quimioterapia intensiva en la mayoría de los casos no tiene éxito debido al riesgo mayor de muerte relacionada con el tratamiento, una baja tasa de remisiones completas y una sobrevida a largo plazo menor al 10%.
- El Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos relacionado o no, es el único tratamiento curativo para esta entidad, con una sobrevida a largo plazo de más de la mitad de los pacientes.

- En un análisis retrospectivo del Grupo de Trabajo Europeo sobre SMD en la Infancia (EWO-MDS), la terapia mieloablata basada en busulfán ofreció una mayor eficacia anti-leucémica que la TBI (Irradiación corporal total).
- El estudio actual de EWO-MDS, muestra que el uso de un régimen de acondicionamiento con busulfán, ciclofosfamida y melfalán ha producido que la sobrevida libre de eventos aumente al 50%, sin diferencias entre el trasplante con donante relacionado o no relacionado.
- La recurrencia de la enfermedad sigue siendo la principal causa de fracaso del tratamiento.
- Existe un consenso creciente para la observación y espera de aquellos pacientes que son asintomáticos, mientras se encuentra un donante apropiado. En estos pacientes se puede considerar el uso de: 6-mercaptopurina oral (50 mg/m²/d) con o sin ácido cis-retinoico (100 mg/m²/d).
- Para los niños gravemente enfermos, o los niños que progresan encontrándose con tratamientos menos agresivos: se pueden utilizar dosis bajas de citarabina intravenosa 40 mg/m²/día durante 5 días). Si esto no funciona, la combinación de altas dosis de citarabina (2 g/m²/día durante 5 días), además de fludarabina (30 mg/m²/día durante 5 días). Para evaluar la eficacia de dichas terapias, se han definido los criterios de respuesta clínica basados en el recuento de glóbulos blancos y en el tamaño del bazo.

Índice de Pronóstico Internacional (IPSS):

La gran variabilidad en la historia natural de los pacientes con SMD complica las decisiones clínico-terapéuticas. Durante los últimos 30 años han sido publicados diferentes sistemas para la estratificación de riesgo, los cuales han demostrado ser útiles para estimar el comportamiento de la enfermedad con la finalidad de aplicar terapéuticas ajustadas al riesgo individual.

El Índice Pronóstico Internacional (IPSS), definido en el año 1997, por Peter Greenberg y colaboradores se ha convertido en el "gold standard" de los sistemas disponibles para el establecimiento de riesgo en la práctica clínica diaria ayudando a segregar pacientes de acuerdo a su expectativa de vida y de progresión a LMA. Clásicamente se dividen en 4 los riesgos.

Riesgo Bajo

Riesgo Intermedio – 1

Riesgo Intermedio – 2

Riesgo Alto

A pesar de sus limitaciones, el IPSS sigue siendo una herramienta de suma importancia para predecir el pronóstico, la categorización de pacientes para estudios y analizar los resultados del tratamiento.

El IPSS ha sido recientemente revisado por los miembros de Grupo de Trabajo Internacional para la determinación del pronóstico en los SMD (IWG-PM). Los autores proponen un nuevo modelo, basado en el análisis de 7012 pacientes, en el cual se definen cinco grupos de riesgo (Muy Bajo, Bajo, Intermedio, Alto y Muy Alto). Los componentes novedosos incluidos en este sistema son: cinco en vez de tres categorías de riesgo citogenético (**Tablas 8 y 9**):

- Muy bueno: -Y; 11 q-
- Bueno: cariotipo normal, 5 q-, 5 q- acompañado por otra alteración, 12 p-, 20 q-
- Intermedio: 7q-, +8, i17q, + 19, otros hallazgos con uno dos clones independientes.
- Malo: re-arreglos 3q-, -7, -7/7q- acompañados de otra alteración, cariotipos complejos > 3 alteraciones
- Muy malo: cariotipos > 3 alteraciones

Otro Score utilizado en la estratificación de riesgo de los SMD en pediatría es el Score de Passmore. Este como detalla en la **Tabla 10**, permite obtener puntajes en un rango de 0-4, siendo los puntajes más altos (≥ 2) los que presentan mayor frecuencia de progresión a leucemia y pronóstico desfavorable (**Tabla 10**).

Los pacientes pediátricos con SMD que se someten a un TCPH tienen una tasa de sobrevida a los 3 años del 58%, en comparación con una sobrevida media de sólo 0,9 años para los que no reciben un trasplante (**Tabla 11**).

Conclusión:

Es importante concluir que estamos frente a una enfermedad de baja incidencia y de gran morbilidad y mortalidad. Las dificultades diagnósticas, de manejo clínico y hematológico, las pocas opciones terapéuticas y el acceso restringido o a destiempo al

Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas hacen que los resultados no sean los buscados. El esfuerzo individual de todos los que tratamos pacientes con este diagnóstico no alcanza y es ne-

cesario hacer un esfuerzo común entre los diferentes centros, los diferentes especialistas y lograr un equipo multi-disciplinario nacional con proyección y metas a corto y largo plazo.

Tabla 8. Índice pronóstico IPSSR de acuerdo al cariotipo

Grupos pronósticos (% pacientes)	Anormalidades citogenéticas	Sobrevida media (años)	Media de evolución a LMA (años)	OS/AML
Muy bueno (4%)	-Y; 11 q-	5.4	NR	0.5/0.5
Bueno (72%)	cariotipo normal, 5 q-, 5 q- acompañado por otra alteración, 12 p-, 20 q-	4.8	9.4	1/1
Intermedio (13%)	7q-, +8, i17q, +19	2.7	2.5	1.6/2.2
Malo (4%)	re-arreglos 3q, -7, -7/7q+ otra alteración, complejos > 3 alt.	1.5	1.7	2.6/3.4
Muy malo (7%)	cariotipos > 3 alteraciones	0.7	0.7	4.2/4.9

OS: Sobrevida global
NR: no logrado

Tabla 9. Score de riesgo IPSS

Variable pronóstico	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cariotipo	Muy bueno	-	Bueno	-	Intermedio	Malo	Muy malo
Blastos en MO (%)	£ 2	-	> 2 - < 5	-	5 - 10	> 10	-
Hemoglobina	³ 10	-	8 - < 10	< 8	-	-	-
Recuento plaquetario	³ 100	50 - 100	< 50	-	-	-	-
ANC	³ 0.8	< 0.8	-	-	-	-	-

Tabla 10. Sistema Score de Passmore

	0	1	2
Hemoglobina fetal (%)	< 10	> 10	-
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	> 40	< 40	-
Citogenético	Normal	Translocación simple Pérdida o ganancia de un cromosoma	Anormalidades complejas Dos o más alteraciones numéricas o estructurales

Tabla 11. Mediana de sobrevida SMD en pacientes adultos versus pediátricos

Subgrupo IPSS	Pediatria		Adultos	
	N = 142 (%)	Media sobrevida (años)	N = 816 (%)	Media sobrevida (años)
Bajo	7	> 10	33	5.7
Intermedio 1	47	9.7	38	3.5
Intermedio 2	25	4.5	22	1.2
Alto	21	2.2	7	0.4

Declaración de conflictos de interés:

Los autores no manifiestan poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Thomas A., Hellström E., Joachim H., et al. Myelodysplastic Syndromes: Molecular Pathogenesis of MDS. American Society of Hematology, 2011; 156-160.
2. Niemeyer C., Baumann I., et al. Aplastic Anemia: Bone Marrow Failure: Classification Of Childhood Aplastic Anemia and Myelodysplastic Syndrome. American Society of Hematology, 2011; 84-89.
3. Wahab O., Figueroa M., et al. Advances in the pathogenesis and treatment of myelodysplastic Syndromes: Interpreting New Molecular Genetics in Myelodysplastic Syndromes. American Society of Hematology, 2012; 56-64.
4. Hasle, H., Niemeyer, C., et al. Review: A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. Leukemia; 2003, 17, 277-282
5. Fenaux P., Haase D., et al. Clinical Practice Guidelines. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Society for Medical Oncology. Vol:25, June 2014.
6. Chatterjee, T; Choudhry, V. Symposium on pediatric Oncology: Hemato-Oncology: Childhood Myelodysplastic Syndrome. Indian Journal Pediatric, June 2013.
7. Andolina J., Kletzel M., et al. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric Myelodysplastic syndromes: Improved outcomes for de novo disease. Pediatric Transplantation. January 2012.
8. Passmore SJ, Hann IM, Stiller CA, et al: Pediatric Myelodysplasia: A Study of 68 Children and a New Prognostic Scoring System. Blood 1995; 85: 1742.
9. Greengberg, P., Heinz, T., et al. Myeloid neoplasia: Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. Blood; september 2012; volume 120; number 12.
10. Mignon, L. Pediatric malignancies: Childhood Myelodysplastic Syndrome: Focus on the Approach to Diagnosis and Treatment of Juvenile Myelomonocytic Leukemia. American Society of Hematology, 2010; 357-362.
11. Strahm, B., Locatelli, F., Bader, P., et al. Reduced intensity conditioning in unrelated donor transplantation for refractory cytopenia in childhood. Bone Marrow Transplant. 2007; 40:329-333.
12. Niemeyer C., Baumann I., et al. Myelodysplastic Syndrome in children and adolescents. Seminary Hematology, 2008; 45:60-70.

13. Niemeyer, C., Kratz, C. Pediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia: molecular classification and treatment options. *British Journal Hematology*. 2008; 140: 610–624.
14. Niemeyer, C., Hasle, H., et al. Classification of childhood MDS: Review: A pediatric Approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia*: 2003; 277-282.
15. Bejar, R., Steensma, D. Bone Marrow: Recent developments in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 2014. 124:18, 2793-2801.
16. Cazzola M. Et al. Myelodysplastic Syndrome: Pronostic biomarkes in Myelodysplastic Syndromes. *Hematology Education: Program for the anual congress of the European Hematology Association*, june 2014; 8 (1), 237-242.
17. Bejar R., Stevenson K., Caughey B., et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Journal Clinical Oncology*, 2012; 30(27):3376-3382.
18. Aferlach T., Nagata Y., Grossmann V., et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014; 28(2):241-247.
19. Beuler, E., Marshal, A. Enfermedades Malignas: Síndrome Mielodisplásico. *Libro de hematología de Williams*, sección 9, capítulo: 92, paginas 779.
20. Kulasekararaj, A., Mohamedal, A., et al. Recent advances in understanding the molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes: Review. *British Journal of Hematology*, 2013, 162, 587–605