

# Síndromes Mielodisplásicos Factores Pronósticos y Clasificación en Grupos de Riesgo

Graciela Mónica Alfonso\*, María del Rosario Cabrejo\*\*,  
María Gabriela Flores\*\*\*, Isabel Santos\*\*\*\*, Verónica Verri\*\*\*

\*Hospital Nacional A. Posadas, \*\*Sanatorio Julio Mendez,  
\*\*\*Hospital Carlos Durand, \*\*\*\*Hospital Cosme Argerich  
Correspondencia: galfonso@intramed.net



ACTUALIZACIÓN

Fecha de recepción: 05-12-2010  
Fecha de aprobación: 15-12-2010

HEMATOLOGÍA, Vol. 14 N° 3: 122-130  
Septiembre-Diciembre, 2010

## INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales caracterizados por hemopoyesis ineficaz, citopenia periférica y riesgo de evolución a leucemia aguda (LA). La clasificación FAB<sup>1</sup> ha sido ampliamente utilizada durante más de dos décadas y reconoce el valor pronóstico del porcentaje de blastos. Las alteraciones citogenéticas están presentes en aproximadamente la mitad de los SMD *de novo*. Su valor pronóstico fue reconocido e incorporado en el Índice Pronóstico Internacional (IPSS), junto con el número de citopenias y el porcentaje de blastos<sup>2</sup>. La clasificación OMS (WHO)<sup>3</sup> reconoce el impacto pronóstico del compromiso uni o multilinaje, jerarquiza aún más el porcentaje de blastos y reconoce al Síndrome 5q- como entidad propia. Además, separa las categorías con displasia de un solo linaje (como la Anemia Refractaria (AR) o Anemia Refractaria con Sideroblastos en Anillo –ARSA-) de las Citopenias Refractarias con Displasia Multilinaje (CRDM); la última revisión reconoce también nuevas citopenias refractarias con displasia unilinaje, como la neutropenia y la trombocitopenia refractarias<sup>4</sup>. Malcovati destaca el impacto de la dependencia transfusional y propone la clasificación WPSS<sup>5</sup>. Este es un score dinámico aplicable en cualquier momento de la evolución. Otros dos modelos pronósticos han sido desarrollados recientemente por el grupo del MD Anderson: uno destinado a mejorar la clasificación pronóstica de los SMD de bajo riesgo<sup>6</sup> y otro score más

global, que puede ser aplicado también a la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), y SMD secundarios, y en diferentes momentos de su evolución<sup>7</sup>. También se han señalado variables pronósticas del huésped como la edad y performance status (PS) o la presencia de comorbilidades, aplicando scores como el de Charlson<sup>8</sup>. Otras alteraciones como la fibrosis o los cambios bioquímicos, moleculares y fenotípicas también se vincularon a pronóstico, y probablemente en el futuro, contribuya a una mejor caracterización de la diversidad de esta enfermedad.

## CLASIFICACIÓN FAB

Los SMD tienen una supervivencia que varía desde unos pocos meses hasta más de diez años y una probabilidad de transformación a LA del 30%. El grupo FAB<sup>1</sup> en 1982 realizó el primer intento de clasificación sistemática, definiéndolas en base al criterio morfológico que tenía en cuenta el porcentaje de blastos, la presencia de monocitosis y el porcentaje de sideroblastos en corona (Tabla 1).

Esta clasificación diferenció claramente a un grupo de bajo riesgo (AR y ARSA) y otro de alto riesgo (AREB y AREB-T) con una mediana de supervivencia de 5-6 años en el primer grupo y menos de un año en los últimos<sup>2</sup>. Pero había una gran variabilidad pronóstica dentro de cada grupo, la evolución de la LMMC no estaba bien caracterizada y el AREB-T era una zona gris entre SMD y LA. Tampoco se tomó en

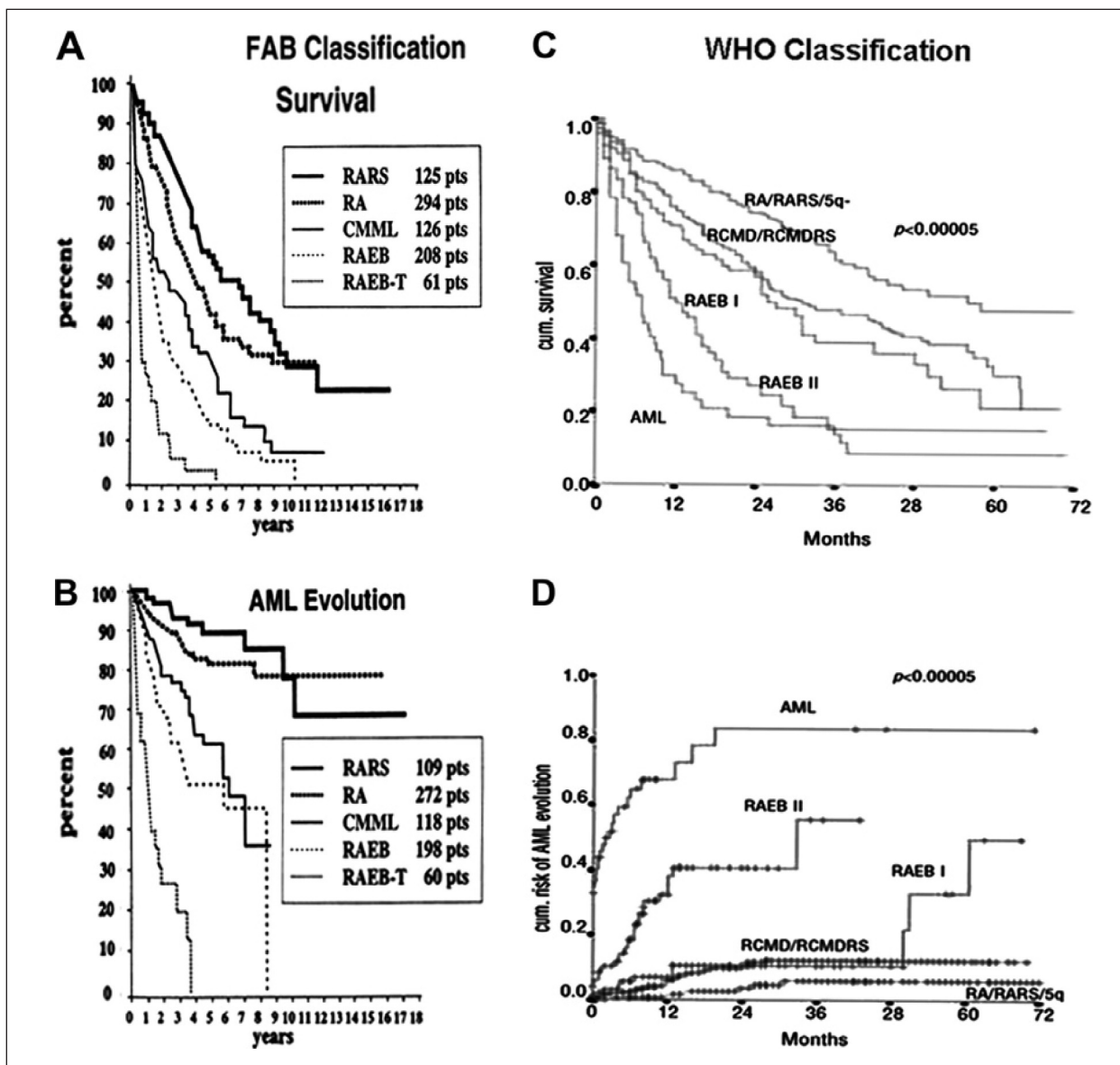


Figura 1. Curvas de Sobrevida y Evolución a Leucemia aguda de los subgrupos según FAB y OMS

cuenta el valor pronóstico independiente de las alteraciones citogenéticas. En la figura 1 se representan las curvas de supervivencia y de evolución a leucemia de cada una de ellas.

Las limitaciones de esta clasificación para abarcar la variabilidad pronóstica de este grupo quedó reflejada en la gran cantidad de scores pronósticos publicados en los años posteriores. El Score de Lile fue el único en incorporar como variable pronóstica las alteraciones citogenéticas, y este grupo y el español con Sanz et al, ya advirtieron que el impacto pronóstico de los blastos crecía con el aumento del porcentaje, subdividiéndolo en dos subgrupos con diferente puntaje. En la tabla 2 se detallan los más conocidos<sup>9</sup>.

A pesar de la amplia aceptación de la FAB, era evidente que el pronóstico podía ser muy variable dentro de cada grupo. La clasificación de la OMS aunque basada en la FAB, intenta definir subtipos más homogéneos en cuanto a su comportamiento clínico y evolución:

- considera a la LMMC como neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (NMD/MP)
- baja el umbral de blastos de la leucemia aguda a 20% por lo que excluye el AREB-T
- reconoce el valor pronóstico de la displasia en más de un linaje, separando las categorías de AR, y ARSA de las CRDM y CRDM-SA
- introduce conocimientos de la genética reconociendo el Sd 5q- como una entidad definida.

TABLA 1.- Clasificación FAB. Correlación con supervivencia y evolución a leucemia aguda

Grupo FA	Características que definen al grupo		Riesgo de evolución a LA y sobrevida	
	Blastos sp	Blastos MO	Evolución del 25% a LA (y)	Mediana de sobrevida (y)
AR	≤ 1%	< 5%	4.7	4.2
ARSA*	≤ 1%	< 5%	10.1	6.9
AREB	< 5%	5-20%	1.4	1.5
AREB-T**	≥ 5%	21-30%	0.2	0.6
LMMC***	< 5%	<20%	2.9	2.4

TABLA 2.- Clasificación de la OMS

## Clasificación de la OMS -2001-

1. Anemia Refractaria
2. Anemia refractaria con sideroblastos en anillo
3. Citopenia refractaria con displasia multilineaje
4. Citopenia refractaria con displasia multilineaje y sideroblastos en anillo
5. Anemia refractaria con exceso de blastos I
6. Anemia refractaria con exceso de blastos II
7. Sd 5q-
8. Sd Mielodisplásico Inclasificable

TABLA 3.- Clasificación de la OMS. Frecuencia, sobrevida y evolución a LMA

Grupo	Frecuencia %	Mediana de Sobrevida (meses)	Evolución a LMA %
AR	5-10	69	7.5
ARSA	10-15	69	1.4
CRDM	24	33	10
CRDM-AS	15	32	13
AREB-I	40	18	21
AREB-II		10	34.5
Sd 5q-		Favorable	Raro
SMDI		desconocido	desconocido

La información pronóstica que brinda esta clasificación en cuanto a sobrevida y evolución a leucemia aguda ha sido validado entre otros por Germing Urlich y colaboradores en forma retrospectiva en una serie de 1600 pacientes<sup>10</sup>, y luego también con similares resultados en una serie prospectiva<sup>11</sup> (Tabla 3).

La nueva actualización de la clasificación de la OMS publicada en 2008<sup>12</sup>, reconoce ahora como categorías definidas, las otras citopenias con displasia única, diferentes de la anemia y las clasifica dentro de las Citopenias refractarias con displasia Unilineaje (Anemia refractaria, Neutropenia refractaria, Trombocitopenia refractaria). También homologa por su pronóstico similar, a la Citopenia refractaria con

displasia multilineaje con o sin Sideroblastos en anillo en una misma categoría dado que la expectativa de vida es similar para ambas.

Por primera vez se incorpora el diagnóstico de SMD incharacterístico (SMDu) que se aplica para aquellos casos con citopenias, sin displasias, pero con anomalías citogenéticas características. También la literatura reconoce la existencia de "Citopenia de significado indeterminado" (ICUS)<sup>13</sup>, para aquellos pacientes que presentan citopenias por más de 6 meses sin otra explicación. Los autores aclaran que ICUS no es un SMD, se trataría de una condición que debe ser seguida en el tiempo.

**IPSS (INDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL)**

A pesar de que la clasificación de la OMS mejora la caracterización de grupos de riesgo para supervivencia y transformación a leucemia aguda, ninguna incorpora uno de las características pronósticas más fuertes como son las alteraciones citogenéticas desfavorables. El Índice Pronóstico Internacional (IPSS), publicado en 1997 por P Greemberg y colaboradores<sup>2</sup>, es uno de los scores más ampliamente utilizados.

El IPSS (Tabla 4 y 5) fue desarrollado a partir de un análisis multivariado sobre un conjunto de más de 800 pacientes con SMD de novo, que no habían recibido tratamiento, y que fueron tomados de siete estudios previos donde se analizaban factores pronósticos.

El porcentaje de blastos en los rangos definidos por la FAB, la alteración citogenética y el número de citopenias se asociaron con evolución a leucemia aguda, y las mismas variables también se asociaron a sobrevida junto a otras, como edad y sexo que no fueron incluidas en el score final (Tabla 6). El puntaje de cada una fue dado por su poder estadístico.

La edad se correlacionó con peor sobrevida, pero estudios que han comparado la mortalidad de pacientes con Mielodisplasia con una población apareada por edad y sexo, sugieren que esta peor evolución refleja características de la población -peor tolerancia al fallo medular, enfermedades asociadas- más que una evolución muy agresiva de la enfermedad

TABLA 4.- IPSS. Puntaje de las variables pronósticas incluidas

Variable	0	0,5	1	1,5	2
% de blastos medulares	<5	5-10		11-20	21-30
Cariotipo*	bueno	intermedio	pobre		
citopenias**		0/1	2-3		

Riesgo bajo:0, Riesgo Intermedio I; 0.5-1, Riesgo Intermedio II; 1.5-2, Riesgo alto: >2

Cariotipo\*: Bueno: Normal, -Y, del (20q), del (5q)

Pobre: Alteraciones del cromosoma 7, alteraciones complejas (3 o más)

Intermedio: Otras anormalidades

citopenias\*\* definida por Hb <10g/dl, Neutrofilos < 1800/mm<sup>3</sup>, plaquetas <100000/mm<sup>3</sup>

TABLA 5.- Sobrevida y probabilidad de transformación leucémica según IPSS

Grupo de riesgo	Score	Mediana de sobrevida (años)	Tiempo a la progresión a LMA del 25% (años)
Bajo	0	5,7	9,4
Intermedio I	0.5-1.0	3,5	3,3
Intermedio II	1.5-2.0	1,2	1,1
Alto	≥2.5	0,4	0,2

TABLA 6.- Impacto de la edad en la supervivencia de los pacientes con SMD

Edad (años)	% ptes	mediana de sv Años	log rank test	Evolución a LA del 25% años	log rank test
≥60	25	4.6	29†	2.6	0.3‡
>60	75	2.5		3.2	

†p <.0001

‡ no estadísticamente significativo

TABLA 7.- Supervivencia según edad y grupo de riesgo

	Mediana de sobrevida (años)			
	Bajo Grado	Intermedio I	Intermedio II	Alto Grado
Grupo total	5.7	3.5	1.2	0.4
< 60 años	11.8	5.2	1.8	0.3
> 60 años	4.8	2.7	1.1	0.5

El impacto desfavorable de la edad en la supervivencia de los pacientes es muy marcado en las categorías de riesgo bajo e intermedio uno, pero no en las categorías de riesgo más alto lo que sugiere la contribución de las comorbilidades en el pronóstico de estos pacientes (Tabla 7).

### Limitaciones del IPSS

A pesar de que el IPSS es un score ampliamente difundido, se basa en la clasificación FAB, que ya no es prácticamente utilizada, sólo incluye síndromes mielodisplásicos primarios, excluye a la LMMC proliferativa con valores mayores a  $12 \times 10^9/L$  y no tiene en

cuenta los tratamientos previos, las co-morbilidades ni la fibrosis, tampoco la edad ni la dependencia transfusional, el grupo de riesgo intermedio en el citogenético es muy heterogéneo, la trombocitopenia es pobremente considerada y la supervivencia corresponde a pacientes que sólo han recibido tratamiento de soporte.

### WPSS (WHO Prognostic Score System)

El sistema pronóstico WPSS fue publicado por primera vez como una herramienta útil para predecir supervivencia en los SMD<sup>5,13</sup>, se caracterizaría por ser un score dinámico (realizable en cualquier etapa evo-

lutiva), jerarquizar citopenias, transfusiones y lograr mayor estratificación de los SMD. Excluye LMMC, SMD-t (secundarios o relacionados a terapéutica) y los SMDu (indeterminados).

**Sistema pronóstico “dinámico”**

Si bien el IPSS es el sistema pronóstico más utilizado, no es dinámico y sólo sirve al momento de diagnóstico. El WPSS está basado en un modelo de regresión tiempo-dependiente, que provee información predictiva dinámica a través del curso clínico. El paciente permanece en el mismo grupo de riesgo tanto tiempo como su evolución lo evidencie, pero si progresa, el score también cambiará. Entonces, la curva de supervivencia tiempo-dependiente establecerá el nuevo pronóstico del paciente permitiendo ajustar el tratamiento (Figura 3)<sup>13</sup>.

**Dependencia Transfusional**

Más del 90% de los portadores de SMD con niveles de hemoglobina inferior a 9 g/dL son transfundidos, en general, 100% de los pacientes con niveles de hemoglobina menor a 8g/dL y 80% con niveles de 8 a 8.9 g/dL. Por el contrario, sólo el 6% de los pacientes con hemoglobina mayor a 9 g dL reciben transfusiones<sup>14, 15</sup>, a excepción de pacientes muy añosos, cardiópatas o con otras comorbilidades, la indicación de transfusión se realiza principalmente en pacientes sintomáticos<sup>16</sup>. El Grupo de Trabajo Internacional (IWG) 2006 definió dependencia transfusional como aquella demanda de al menos 2 Uds. de Glóbulos rojos cada 8 semanas durante un período de 4 meses (es decir, independencia transfusional: sería no haber recibido transfusiones en al menos los 4 últimos meses). Este umbral se eligió con el fin de

incluir pacientes con bajo pero regular requerimiento transfusional (Figura 4).

**Morfología**

La morfología es la base del diagnóstico y clasificación de los SMD, además, la morfología junto con el número de linajes hematopoyéticos comprometidos tienen importancia pronóstica<sup>11,13,18</sup>. El WPSS es capaz de identificar cinco grupos de riesgo en comparación con los cuatro del IPSS y dar mayor certeza en la predicción de la supervivencia y riesgo de transformación leucémica principalmente, especialmente en aquellos pacientes sin exceso de blastos<sup>2</sup>.

**Revalidación del WPSS en el Trasplante de Médula Ósea Alogénico**

El valor predictivo del WPSS en trasplante alogénico fue evaluado por Alessandrino y col<sup>19</sup>. Se estudiaron 365 pacientes en un período de 16 años, la supervivencia a 5 años fue de 80% en AR, 57% en Citopenia Refractaria, 51% en AREB-1, 28% en AREB-2 y 25% en Leucemia Aguda. La probabilidad de recaída a 5 años fue de 9%, 22%, 24%, 56% y 53% respectivamente (P < 0.001). La tasa de mortalidad relacionada al TMO a 5 años fue de 14%, 39%, 38%, 34% y 44% respectivamente (P < 0.24). El WPSS permitió reconocer que los pacientes sin exceso de blastos, con citopenia multilínea y dependencia transfusional presentaban sobrevida acortada y mayor tasa de recaída.

El grupo de estudio de los SMD de la SAH<sup>20</sup> comunicó que la utilización del WPSS permitió observar mayor estratificación de los grupos de riesgo bajo e intermedio y re-categorizar a un grupo de pacientes de riesgo INT-1 (IPSS) en un Score 3 y 4 de Alto Riesgo según WPSS (Tabla 8 y 9).

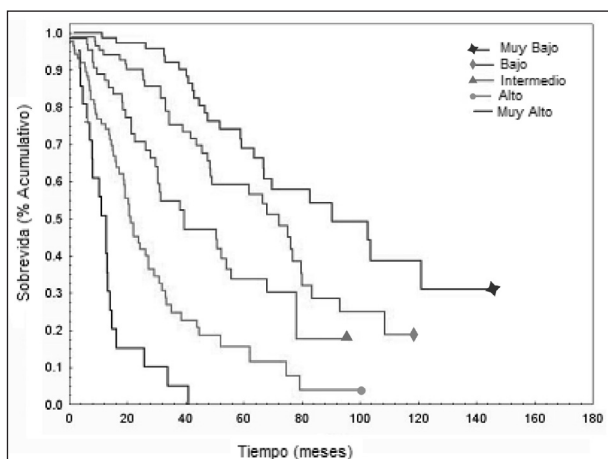


Fig. 3. Supervivencia según Categoría de WPSS<sup>13</sup>

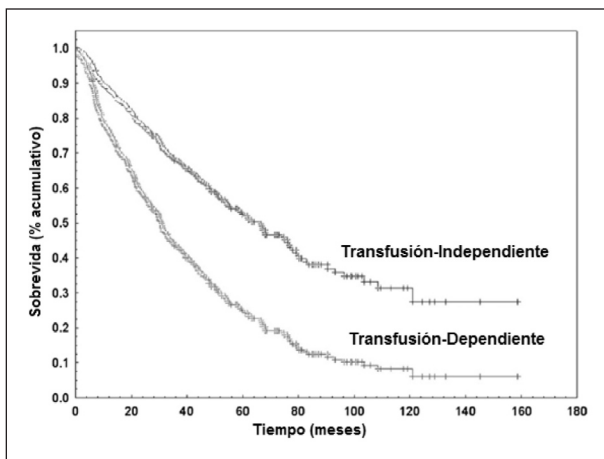


Fig. 4. Supervivencia según dependencia transfusional<sup>17</sup>

TABLA 8.- Score pronóstico WPSS

Variables Pronósticas	Score (puntos)			
	0	1	2	3
Categoría WHO	AR, ARSA, 5q-	CRDM/CRDMSA	AREB-1	AREB-2
Cariotipo según IPSS	Buena	Intermedio	Pobre	--
Requerimiento Transfusional	No	Si	--	--

TABLA 9.- WPSS, supervivencia acorde al grupo

Score	Categoría	Sobrevivencia Media (meses)
0	Muy bajo	136
1	Bajo	63
2	Intermedio	44
3-4	Alto	19
5-6	Muy Alto	8

TABLA 10.- Score de riesgo en Síndrome Mielodisplásico simplificado (0-15 puntos)

Factores Pronóstico	Coficiente	Puntaje
Performance Status		
≥2	0.267	2
Edad		
60-64	0.179	1
≥65	0.336	2
Plaquetas x 109/L		
< 30	0.418	3
30-49	0.270	2
50-199	0.184	1
Hemoglobina < 12g/dl	0.274	2
Blastos en MO %		
5-10	0.222	1
11-29	0.260	2
Leucocitos > 20x109/L	0.258	2
Cariotipo: anormalidad del cr 7, o complejas ≥3	0.479	3
Transfusiones previas: si	0.107	1

TABLA 11.- Score del MDA, supervivencia

Score	Nº de pacientes %	Mediana meses	% a 3 años	% a 6 años
0-4	157 (16)	54	63	38
5-6	227 (24)	25	34	13
7-8	233 (24)	14	16	6
≥9	341 (36)	6	4	0.4

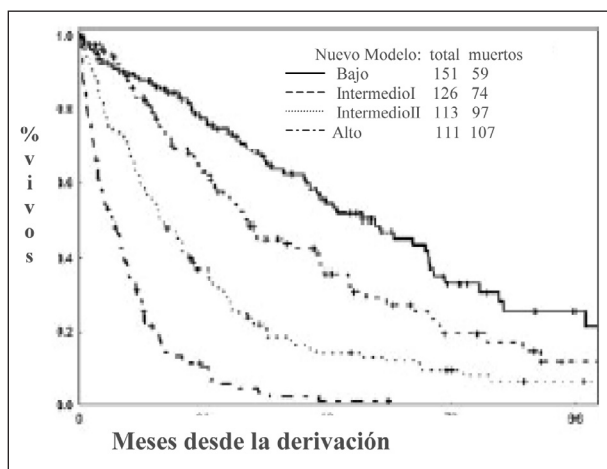


Fig. 5. Supervivencia de acuerdo al nuevo score pronóstico para pacientes con SMD, pacientes de reciente diagnóstico, sin tratamiento previo (aquellos clasificables de acuerdo al IPSS)

**NUEVO SCORE PRONÓSTICO DESARROLLADO POR EL M.D. ANDERSON CANCER CENTER**

El MDA en 2008 realizó un análisis de multivarianza para proponer y validar un nuevo modelo de factores pronósticos; se analizaron 1915 pacientes con una mediana de edad de 66 años independientemente de su PS, disfunción orgánica, terapia previa, cuadro secundario o LMMC con leucocitosis, 1097 habían recibido algún tratamiento previo. Fueron divididos en un grupo de estudio y un grupo a testear. Se desarrolló un modelo con factores que resultaron significativos por multivarianza: (Figura 5 y Tabla 10).

De acuerdo a ello se proponen 4 grupos pronósticos con diferencias en la supervivencia:(Tabla 11)

Este modelo demuestra que el PS y la edad son factores adversos independientes, valoriza al igual

que WPSS el requerimiento transfusional, presenta diferentes puntos de corte para las citopenias, identifica dos categorías de variantes adversas del cariotipo y valora el número de blastos en Médula ósea y la leucocitosis.

El grupo de estudio de SMD de la SAH analizó 253 pacientes de los cuales fueron evaluables 164 para este nuevo score. Con un seguimiento medio de 22 meses la aplicación de este modelo confirmaría 4 categorías que correlacionaron significativamente con la mortalidad y por otra parte pudo discriminar grupos de diferente pronóstico dentro de un mismo grupo del IPSS, similar a lo publicado<sup>21</sup>.

**VALOR PRONÓSTICO DE LAS COMORBILIDADES EN LOS SMD**

Las características biológicas del huésped no han sido contempladas por los scores pronósticos, principalmente por falta de consenso y evidencia científica, sin embargo son de un valor pronóstico muy importante. Las comorbilidades son frecuentes en los pacientes con SMD, teniendo en cuenta el grupo etario de esta población.

La **Escala de Charlson**<sup>22</sup>, fue diseñada para evaluar la mortalidad a un año de pacientes internados en una sala de Medicina Interna en función de la presencia de diferentes comorbilidades. Cada condición incluida un puntaje asignado de 1 a 6 de acuerdo a su riesgo relativo, algunas representan dos grados de severidad de la misma enfermedad. Posteriormente, esta escala fue validada en una población de pacientes con cáncer de mama, y ajustada por la edad, sumando un punto más por cada década a partir de los 50 años. Este índice ha sido aplicado en muchas situaciones clínicas, por ejemplo, en pacientes quirúrgicos y en pacientes añosos con cáncer, confirmando su valor. Tiene una sensibilidad relativamente baja y un número importante de pacientes presentan un score bajo. Sorror en 2005<sup>23</sup> desarrolló una escala

TABLA 12.- Índice de Comorbilidad de Charlson

Índices de comorbilidad	Charlson
Condiciones	1. Infarto de miocardio
	2. Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) <sup>a</sup>
	3. Enfermedad cerebro vascular sin plejía <sup>b</sup>
	4. Enfermedad vascular periférica <sup>c</sup>
	5. Demencia
	6. Enfermedad pulmonar crónica <sup>a</sup>
	7. Enfermedad del tejido conectivo
	8. Enfermedad ulcerosa <sup>a</sup>
	9. Enfermedad hepática leve <sup>d</sup>
	10. Diabetes <sup>a</sup>
	11. ACV con Hemiplejía o paraplejía
	12. Enfermedad renal moderada o severa <sup>e</sup>
	13. Diabetes con daño de órgano blanco
	14. Otro tumor <sup>f</sup>
	15. Leucemia
	16. Linfoma
	17. Enfermedad hepática moderada o severa <sup>g</sup>
	18. Tumor sólido con metástasis
	19. SIDA
Puntaje	Condiciones 1-10 = 1 Condiciones 11-16 = 2 Condición 17 = 3 Condición 18 y 19 = 6
Score final	Suma de puntos de cada condición

para ser aplicada a pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras (TCP), redefiniendo algunas categorías, e incluyendo otras con valor pronóstico en esta situación. (Tabla 12 y 13).

El índice de comorbilidades de Charlson (ICC) y también el índice de comorbilidades de trasplante de células progenitoras (IC TCP) desarrollado por Sorror fueron aplicados en forma retrospectiva en un subgrupo de pacientes con SMD del registro de Düsseldorf que habían sido tratados solamente con tratamiento de soporte<sup>24</sup>. El ICC reconoce 19 variables que pueden ser agrupadas en 3 categorías de riesgo (Tabla 14). El IC TCP logró capturar mas comorbilidades. Aunque ambos sistemas mostraron relevancia pronóstica, el IC TCP distinguió más claramente entre los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto mostrando una mediana de sobrevivida de 68, 34 y 25 meses respectivamente. El IC TCP pudo demostrar diferencias pronósticas dentro de los grupos del IPSS intermedio y alto (Figura 7 y 8).

TABLA 13.- Score de Comorbilidades en TCP

ENFERMEDAD	Score	Descripción
IAM	1	IAM, Énf. coronaria requiere Tratamiento. ICC que requiere Tratamiento. Fracción de eyección <50%
Arritmia	1	FA, aleteo, enf. nodo sinusal, o arritmia ventricular
Diabetes	1	Requiere insulina o hipoglucemiantes orales
E. Inflamatoria Intestina	1	Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa
E. Cerebrovascular	1	TIA
Psiquiátricos	1	Depresión o ansiedad que requieren tratamiento
Obesidad	1	Pacientes con índice de masa corporal > de 35 kg/m <sup>2</sup>
Infección	1	Infección que requiere continuar tratamiento después del día 0
Hepatopatía leve	2	Hepatitis crónica, BBT h/ 1,5 VSN, o TGO/TGP h/ 2,5 VSN
Úlcera péptica	2	Que requiere tratamiento
Enfermedad Reumática	2	LES, polimiositis, E. mixta T. Conectivo, AR, P. reumática
I. Renal mod/severa	2	Creatinina sérica > 2 mg/dl, diálisis o trasplante renal
E. Pulmonar moderada	2	Disnea en actividad leve y/o VEF1 66%-80%
E. Pulmonar	3	disnea de reposo o que severa requiere oxígeno, y/o VEF1 <65%
E. valvular	3	Menos prolapso de válvula mitral
Neoplasia previa	3	Excluyendo melanoma, diagnosticado previamente
E. Hepática mod/	3	Cirrosis, bilirrubina severa > 1.5VSN o TGO/TGP> 2.5 VSN

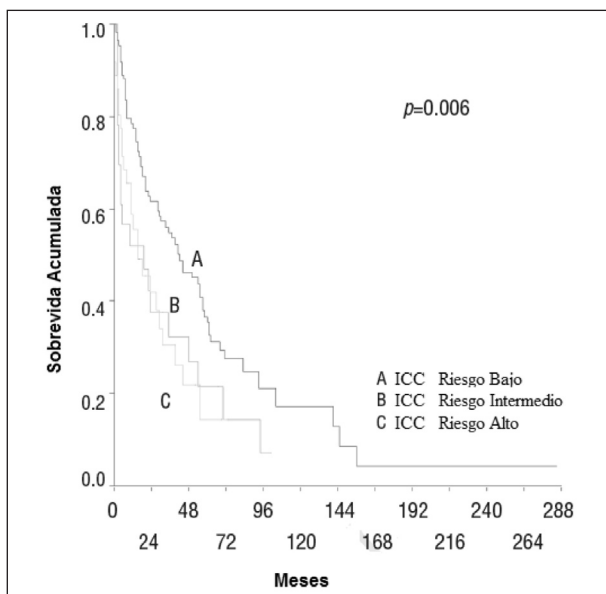


Fig. 7. Posibilidad de supervivencia según Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC)

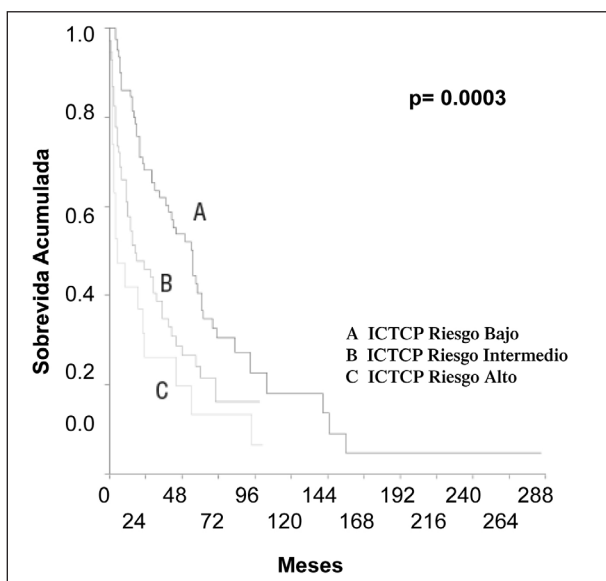


Fig. 8. Posibilidad de supervivencia según Índice de Comorbilidad de TCP (ICTCP)

TABLA 14.- Categorías de riesgo

Grupos	Anomalías citogenéticas	Mediana de SV
Bueno	12p-, 9q-, t(15q), 15q-, +21, 5q-, 20q-, -X, cariotipo N, -Y, t(1q), t(7q), t(17q), -21	51 meses
Intermedio 1	11q-, +8	29 meses
Intermedio 2	3 anormalidades, -7, t(11q23), trisomía 19, 7q-, cualquier anomalía 3q	15.6 meses
Malo	Más de 3 anomalías, t(5q)	5.9 meses

### FIBROSIS MEDULAR

La fibrosis medular ha demostrado ser un factor pronóstico adverso en los SMD. Se asocia frecuentemente con aumento de blastos difícil de estimar en el aspirado medular, y a requerimientos transfusionales. La presencia de fibrosis estuvo asociada a displasia multilínea, citogenético desfavorable, bajos niveles de hemoglobina y de plaquetas y alto requerimiento transfusional. La supervivencia de este grupo fue más corta y un alto porcentaje evolucionó a leucemia aguda. Un paciente de riesgo bajo o INT-1 según IPSS o WPSS, pero, con fibrosis grado 2 o 3 (Consenso Europeo 2005), pasaría a una categoría de Alto riesgo y si fuese candidato a recibir un trasplante, este procedimiento sería una indicación<sup>25</sup>.

### NUEVAS CATEGORÍAS CITOGENÉTICAS

Recientemente Haase y colaboradores<sup>26</sup> han podido definir en base a un numeroso grupo de pacientes, nuevas categorías pronósticas para diferentes alteraciones citogenéticas. Clasifican por su pronóstico a las alteraciones en 4 grupos diferentes.

### Otros factores con valor pronóstico

Varios factores clínicos, bioquímicos y moleculares han sido descriptos a lo largo de los años, con significado pronóstico en SMD. El antecedente de exposición a radioterapia, quimioterapia o tóxicos, que indican el carácter de SMD secundario, la edad avanzada, la beta2microglobulina elevada, niveles elevados de LDH al diagnóstico o en la evolución<sup>27</sup>, determinadas características fenotípicas, y más recientemente la presencia de mutaciones en determinados genes como TET2, Ras, o cierto perfil de expresión genómica<sup>28</sup>. Sin duda, en los próximos años, nuevas clasificaciones y estratificaciones de riesgo serán realizadas basadas en un mejor conocimiento biológico y fisiopatológico de esta enfermedad.

### BIBLIOGRAFÍA

- Bennet JM, Catovsky D, Daniel T et al: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes British Journal of Haematology 1982, 51, 189-199.
- Greenberg P, Cox C, LeBeau M et al: International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes Blood 1997; 89(6): 2079-2088.
- Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002; 100: 2292.
- Brunning RD, Orazi A, Germing U. Myelodysplastic syndromes/neoplasms overview. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4 edición Lyon (France): IARC; 2008. p. 88-93.



5. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al: Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3503-3510.
6. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, et al. **A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome.** *Leukemia* 2007; 22 (3): 538-43.
7. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, Cortes J, Shan J, Bennett J, List A, Fenaux P, Sanz G, Issa JP, Freireich E, Garcia Manero G. **proposal for a New Risk model in Myelodysplastic syndrome That Accounts for Events Not Considered in the Original International Prognostic Scoring System** *Cancer* 2008; 113 (6): 1351-1361.
8. Reinhard Stauder, MD, MSc; a Thomas Nösslinger, MD; b Michael Pfeilstöcker, **Impact of Age and Comorbidity in Myelodysplastic Syndromes** *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2008; 6 (9): 927-934.
9. Sanz GF, Sanz MA, Greenberg PL. **Prognostic factors and scoring systems in myelodysplastic syndromes.** *Haematologica* 1998; 83: 358.
10. Strupp C, Germing U, Gattermann N et al.: **Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients.** *Leuk Res* 2000; 24 (12): 983-92.
11. **Germing U, Strupp C, Kuendgen A, et al. Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes.** *Haematologica* 2006; 91 (12): 1596-604.
12. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. **The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes.** *Blood* 2009; 114: 937.
13. Malcovati L et al. **Prognostic factors and life expectancy in MDS classified according to WHO criteria.** *JCO* 2005; 23: 7594-7603.
14. Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, et al: **Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes: A statement from the Italian Society of Hematology.** *Haematologica* 2002; 87: 1286-1306.
15. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, et al: **Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes.** *Br J Haematol* 120: 187-200, 2003
16. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al: **Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia.** *Blood* 108: 419-425, 2006.
17. Balducci L. et al. **Transfusion Independence in patients with Myelodysplastic Syndrome.** *Cancer*, May 15, 2006; 106: 2087-95.
18. Vardiman JW: **Hematopathological concepts and controversies in the diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes.** *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 199-204, 2006.
19. Alessandrino E et al. **WHO classification and WPSS predict post-transplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO).** *Blood* 2008; 112: 895-902.
20. Iastrebner M, Santos I, Negri L, Celebrin L, Caicedo L, Enrico A, Gonzalez M, Lafalce D, Lavelli G, Mandrile A, Fazio P, Zimmerman J, Starosta A, Pintos N. **Grupo Argentino de Estudio de los Síndromes Mielodisplásicos, Sociedad Argentina de Hematología (SAH). Revalidación del WPSS (WHO-BASED PROGNOSTIC SCORING SYSTEM) en los Síndromes Mielodisplásicos.** (Abs 29) 2do Simposio Latinoamericano de SMD, Nov. 2010.
21. Flores G, Alfonso G, Santos I, Cabrejo M, Arbelbide J, Prates V, Fernández I, Basqueira A, Livio A, Agra M, Crisp R. **Aplicación de un nuevo Score pronóstico, Grupo de estudios de síndromes Mielodisplásicos, de la Sociedad Argentina de Hematología Vol 13 Número 3 Septiembre-Diciembre 2009 abs n 88.**
22. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. **A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.** *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83.
23. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. **Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT.** *Blood* 2005; 106: 2912-9.
24. Zipperer E, Pelz D, Nachtkamp K, Germing U et al. **The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome.** *Hematologica* 2009; 94 (5): 729-732.
25. Cazzola M, Malcovati L: **Prognostic Classification and Risk Assessment in Myelodysplastic Syndromes .** *Hematol Oncol Clin N Am* 24 (2010), 24: 459-468.
26. Haase D, Germing U, Schanz J, et al.: **New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients.** *Blood* 2007; 110 (13): 4385-95.
27. Wimazal F, Sperr LW, Kundi Met al.: **Prognostic significance of serial determinations of lactate dehydrogenase (LDH) in the follow-up of patients with myelodysplastic syndromes** *Annals of Oncology* 2008; 19: 970-976.
28. Hellström-Lindberg, E: **Significance of JAK2 and TET2 mutations in myelodysplastic syndromes.** *Blood Reviews* 2010 24; 83-90.