

Artículos de revisión

Instituto de Hematología e Inmunología

SÍNDROME MIELODISPLÁSICO. I. BIOLOGÍA Y CLÍNICA

Dra. Norma Fernández Delgado y Dr. Porfirio Hernández Ramírez

RESUMEN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo de trastornos clonales caracterizados por citopenias progresivas y dishematopoyesis. La etiología de los SMD primarios es desconocida y los secundarios pueden deberse al uso de agentes antineoplásicos, productos químicos y en los niños, se asocian con enfermedades constitucionales. Sus características biológicas generales incluyen las alteraciones de la hematopoyesis, que pueden ir acompañadas por alteraciones citogenéticas, moleculares e inmunológicas. Para el diagnóstico es necesario que la dishematopoyesis afecte, al menos, el 10 % de las células en cada una de las series. En el 80 % de las biopsias de médula ósea se observan signos de dismegacariopoyesis y desorganización en la arquitectura hematopoyética habitual. Recientemente se ha planteado la existencia de variantes de SMD, entre ellos el hiperfibrótico, el temprano y el SMD con características de síndrome mieloproliferativo. El diagnóstico de SMD es por exclusión, por lo que es necesario en el diagnóstico diferencial destacar algunos procesos que pueden presentar alteraciones mielodisplásicas, entre ellos las anemias por deficiencia de vitamina B₁₂, ácido fólico o piridoxina, las hepatopatías crónicas, la anemia de las enfermedades crónicas, el tratamiento con quimioterápicos, la infección por el virus del SIDA y la aplasia medular, entre otros.

Descriptor DeCS: SINDROMES MIELODISPLASICOS; AGENTES ANTINEOPLASICOS; TRASTORNOS MIELOPROLIFERATIVOS; DEFICIENCIA DE VITAMINA B₁₂.

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) comprenden un grupo heterogéneo de entidades de origen clonal, caracterizados por diferentes grados de desajuste en la capacidad de proliferación y diferenciación de la célula progenitora hematopoyética, que se expresa con citopenias progresivas, alteraciones

cualitativas en las 3 series hematopoyéticas y riesgo de transformación en leucemia aguda (LA).¹

Se estima que la incidencia de SMD es de 4 - 12 x 100 000 por año, y puede llegar hasta 30 x 100 000 en los individuos mayores de 70 años.^{2,3} La aparición en la edad pediátrica y en el adulto joven es rara⁴

y con poca frecuencia se han descrito algunos casos de SMD familiar.^{5,6} Se ha señalado cierto predominio en el sexo masculino, con una proporción de 1: 5,⁷ y no se ha encontrado relación con la raza.

La etiología es generalmente desconocida, aunque se sabe que el 20 % de los SMD son secundarios al empleo de drogas antineoplásicas, entre las que sobresalen los agentes alquilantes,⁸ las epipodofilotoxinas⁹ y las antraciclinas;⁷ al contacto con productos químicos, fundamentalmente los derivados del benceno; a la exposición a radiaciones ionizantes y más recientemente se plantea que el hábito de fumar aumenta el riesgo de padecer SMD.¹⁰ En la infancia su aparición se asocia con la existencia de enfermedades constitucionales.⁴

CLASIFICACIÓN

A través del tiempo estos síndromes han recibido diferentes denominaciones; las más conocidas son: síndromes pre-leucémicos, anemia sideroblástica, síndromes dismielopoyéticos, anemias refractarias y leucemia subaguda, entre otros.

En 1982 el grupo cooperativo franco-americano-británico (FAB) los denominó con el término que hoy se conoce y los clasificó en 5 subgrupos (tabla 1), atendiendo al porcentaje de blastos presentes en la sangre periférica (SP) y en la médula ósea (MO), al de sideroblastos anillados en MO y al número de monocitos circulantes en SP.¹¹ Sin embargo, se han originado múltiples controversias acerca de esta clasificación, que aunque tiene ventajas en relación con el diagnóstico y el pronóstico, no está exenta de limitaciones, entre las que podemos citar la demarcación casi arbitraria de los grupos y la superposición entre éstos, que ha llevado a plantear que realmente pudieran representar diferentes estadios de una misma entidad. Actualmente se han podido diferenciar algunas formas clínicas que se plantean como nuevas variantes de SMD.^{7,12}

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas en los pacientes afectados por estos síndromes generalmente son consecuencia del grado de citopenia existente. Los síntomas más frecuentes incluyen fiebre, sangramiento y aquéllos que dependen de la anemia; en

TABLA 1. Clasificación FAB de los síndromes mielodisplásicos

Subgrupo	Blastos			Monocitos 10 ⁹ /L	Grado de dishemopoyesis
	SP	% sideroblastos MO	%		
AR	< 1	< 5	< 15	±	+
ARS	< 1	< 5	≥ 15	±	+
AREB	< 5	5-20	Variable	±	++
AREB-t	≥ 5	21-29*	Variable	Variable	+++
LMMC	< 5**	0-20	Variable	+++	++

* Algunos autores consideran la aparición de bastones de Auer.

** Puede ser en ocasiones > 5%.

la tercera parte de los casos puede encontrarse esplenomegalia moderada, casi siempre relacionada con el diagnóstico de leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

Un elemento fundamental en el diagnóstico son las alteraciones morfológicas cualitativas en una o más series hematopoyéticas que aparecen tanto en SP como en MO (tabla 2) y deben estar presentes, como mínimo, en el 10 % de las células de cada una de las series.¹²

Sangre periférica:

Aparecen una o más citopenias y es la anemia la más comúnmente encontrada. La anemia (hemoglobina < 110 g/L) se observa en alrededor del 85 % de los casos, acompañada de una macrocitosis moderada (VCM entre 100 - 110 fL); puede coexistir ocasionalmente una población normo-

crómica con otra hipocrómica. Es frecuente encontrar eliptocitos, esquistocitos, punteado basófilo y hasta el 10 % de células rojas nucleadas. Estas alteraciones reflejan la eritropoyesis anormal que resulta de un desbalance entre la proliferación y diferenciación eritroide y la apoptosis. El recuento de reticulocitos habitualmente está bajo, aunque en ocasiones hay reticulocitosis que no excede el 10 % en ausencia de hemólisis por autoinmunidad.¹³⁻¹⁶

Las alteraciones granulomonocitarias en el momento del diagnóstico están presentes en alrededor del 50 % de los pacientes. Es frecuente encontrar neutropenia acompañada de hipobululación con aparición de formas pelgeroides (pseudo-pelger) y de hipogranulación, con el consiguiente defecto funcional de estas células. Otras

TABLA 2. Alteraciones morfológicas en los síndromes mielodisplásicos

	Sangre periférica	Médula ósea
Diseritropoyesis	<ul style="list-style-type: none"> Macrocitosis moderada Normocromía Anisocitosis Poiquilocitosis Punteado basófilo Células fragmentadas Presencia de células rojas nucleadas 	<ul style="list-style-type: none"> Cambios megaloblásticos Multinuclearidad Cariorrexis Fragmentación nuclear Sideroblastos anillados Anormalidades citoplasmáticas Aumento de eritroblastos Disociación en la maduración núcleo citoplasmática
Disgranulopoyesis	<ul style="list-style-type: none"> Anomalías nucleares Neutropenia Pseudo-Pelger-Huet Hipo o hipergranulación Distribución irregular de la cromatina nuclear Monocitosis Núcleos en anillos 	<ul style="list-style-type: none"> Hiperplasia Hipogranulación Granulaciones mixtas Aumento de la basofilia citoplasmática Anomalías nucleares Presencia de blastos con o sin alteraciones nucleares
Dismegacariopoyesis	<ul style="list-style-type: none"> Trombocitopenia Macroplaquetas Plaquetas alargadas Hipogranulación Hipergranulación 	<ul style="list-style-type: none"> Micromegacariocitos Formas con núcleos grandes y alargados Megacariocitos pequeños con núcleos múltiples redondeados Núcleos bilobulados Hipogranulación Número reducido de megacariocitos

anomalías incluyen la presencia de células con núcleos en anillos y otras alteraciones nucleares, estas últimas más frecuentes en la dismielopoyesis secundaria. La leucocitosis con incremento absoluto de monocitos ($>1 \times 10^9/L$) se relaciona con la existencia de LMMC.^{7,12,17}

La trombocitopenia está presente en el 30 % de los casos en el momento del diagnóstico y puede preceder hasta en 10 años a la confirmación del SMD. Las plaquetas son gigantes, anormalmente alargadas e hipogranulares o con granulación central. Raramente puede observarse trombocitosis que se asocia con delección del brazo largo del cromosoma 5, lo que conforma el síndrome 5q.¹¹⁻¹³

Médula ósea:

La MO es generalmente hipercelular, aunque se han descrito casos con hipoce-lularidad. Las alteraciones dishemopoyéticas más frecuentes se pueden observar en la tabla 2.

La eritropoyesis es comúnmente hiperplásica con alteraciones estructurales citoplasmáticas, entre las que se destacan la presencia de vacuolas y la basofilia intensa, alteraciones nucleares e incremento del número de eritroblastos hasta en el 50 %. La coloración de azul de prusia es positiva y en ella se puede observar la presencia de sideroblastos anillados debido a las alteraciones en el metabolismo del hierro. Cuando esta tinción es negativa el diagnóstico de SMD suele ser dudoso.^{7-11,12,18}

Las células granulopoyéticas usualmente están aumentadas en número y se reafirman las alteraciones morfológicas descritas en SP, a las que se suma la existencia de granulación mixta y la persistencia de la basofilia citoplasmática con distribución irregular de ésta. En algunos casos se han observado eosinófilos con

núcleos anillados, que también son visibles en SP.¹⁹ La disminución o ausencia de granulaciones que afecta a blastos, promielocitos y mielocitos es más evidente, hasta el punto que en ocasiones, la tinción de peroxidasa puede ser negativa. Las características y el porcentaje de blastos tipo I y II son factores determinantes en la clasificación y se les confiere valor pronóstico. La presencia de bastones de Auer ha sido considerada por varios autores con valor pronóstico y algunos sugieren que su sola presencia puede indicar el diagnóstico de anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-t),¹¹ lo que no es aceptado por otros.^{20,21} La hiperplasia mieloide de tipo monocítica se presenta en relación con la LMMC.

La megacariopoyesis frecuentemente está aumentada a expensas de megacariocitos pequeños; las alteraciones más comunes son las referidas a la lobulación nuclear. La dismegacariopoyesis está presente en más de la mitad de los pacientes en el momento del diagnóstico y se plantea que la combinación de formas pelgeroides con micromegacariocitos puede ser considerada un marcador específico de SMD.^{12,22} Las formas mononucleadas con núcleos excéntricos se asocian con la presencia del 5q- y las formas hipogranulares ocasionan disfunción plaquetaria por deficiencia de los gránulos densos.¹²

El riesgo de sangramiento está en relación con el grado de dismegacariopoyesis cuantitativa, cualitativa o ambas alteraciones.

Biopsia de médula ósea (BMO):

Es de gran importancia en el diagnóstico de los SMD, ya que permite valorar mejor la celularidad, sus características, el grado y tipo de fibrosis. En el 50 % de los

pacientes la fibrosis es de tipo reticulínica ligera o moderada; se ha encontrado fibrosis intensa en el 15 al 20 % y es rara la formación de fibras de colágeno.²³

En el 80 % de las BMO se observan signos de dismegacariopoyesis y son visibles algunos cambios imperceptibles en el aspirado medular, como son la evidente desorganización de la arquitectura hematopoyética con pérdida de la distribución normal, la distribución anormal de las células eritroides y la infiltración perivascular de eosinófilos y linfocitos.

La detección de células inmaduras de estirpe mieloide en el espacio intertrabecular, conocida como localización anormal de precursores inmaduros (LAPI), que a veces coexiste con un aspirado medular normal, es considerada de valor en el diagnóstico y pronóstico de los SMD. La presencia de LAPI sólo puede ser apreciada en la BMO, aunque en ocasiones resulta difícil diferenciar las formas inmaduras de las series eritroide y megacariocítica.²⁴

ESTUDIOS QUE COMPLEMENTAN EL DIAGNÓSTICO

– Citogenéticos:

Las alteraciones del cariotipo, consideradas marcadores clonales de malignidad, están presentes en el 30-50 % de los SMD primarios y en el 80 % de los secundarios, sin que ninguna de éstas sea específica de esta entidad.²⁵

Se ha observado una mayor incidencia de la pérdida total o parcial de un cromosoma, seguida de la existencia de trisomías. Las traslocaciones son menos frecuentes y afectan fundamentalmente los cromosomas 1,3,5,7 y 17 (tabla 3). Las alteraciones complejas, denominadas así porque incluyen más de 3 cromosomas,

ocurren en el 15 % de los SMD primarios y en el 50 % de los secundarios; es más frecuente la afectación de los cromosomas 5 y 7.^{25,26}

TABLA 3. Alteraciones citogenéticas más frecuentes en los síndromes mielodisplásicos

Tipo de alteración	Localización
Delección parcial de un cromosoma	5q, 20q, 7q, 11q, 12q, 13q
Pérdida de un cromosoma	Monosomía 7 y 17, pérdida del Y
Ganancia de cromosoma	Trisomías 8,11,21
Traslocaciones	t(3;3) (q21; q26) t(1;7) (p11;p11) t(5;17) (p11;p11) t(7;17) (p11;p11) t(5;7) (q11;p11)
Alteraciones complejas	Involucran más de 2 cromosomas
Otras	iso (17q) inv(3) (q21;q26)

En diferentes estudios clínicos el cariotipo se asocia con el riesgo de transformación leucémica y algunas anomalías cromosómicas han sido propuestas como factores pronósticos independientes;²⁷ tal es el caso de las alteraciones complejas, la trisomía 8 y la monosomía 7.

En la anemia refractaria (AR) y en la anemia refractaria con sideroblastos anillados (ARS) la incidencia de alteraciones cromosómicas es baja, a diferencia de los restantes subgrupos, donde predominan las alteraciones complejas.

Recientemente se ha comunicado que el acortamiento en la longitud de los telómeros en el momento del diagnóstico indica un peor pronóstico.²⁸ No obstante, otros reportes acerca de esta alteración indican gran variabilidad en diferentes fases de la enfermedad. También se ha informado un discreto incremento en la actividad de la telomerasa en el 60 % de los pacientes.²⁹ Estos aspectos requieren

de investigaciones futuras más profundas para poder establecer su posible relación o no con la patogénesis de los SMD.

– Moleculares:

Tienen valor en relación con el potencial leucemógeno, ya que en muchas ocasiones las alteraciones citogenéticas ocurren en áreas donde existen oncogenes y genes de supresión tumoral. En los pacientes con SMD se han descrito mutaciones generalmente puntiformes, aumento en la expresión de algunos oncogenes o ambas.

Las mutaciones más frecuentes son las que comprometen a la familia RAS, que han sido identificadas hasta en el 40 % de los pacientes estudiados; la más común es la de los N-RAS que se asocia con una alta incidencia de transformación a LA,^{28,30} y le siguen en orden de frecuencia las mutaciones del gen FMS que se han encontrado en el 10 % de los pacientes con SMD (tabla 4). Ambas mutaciones son más frecuentes en la LMMC. Con cierta frecuencia se ha observado mutación puntiforme del gen p53.

TABLA 4. Alteraciones moleculares más frecuentes en los síndromes mielodisplásicos

Gen	Tipo de anomalía	Frecuencia (%)
RAS N ó K	Mutación puntiforme (codon 12-13-61)	10-40
FMS	Mutación puntiforme (codon 969 ó 301)	5-10
P53	Mutación puntiforme (por delección de un alelo)	5
MDM 2		70
BCL 2	Sobreexpresión de proteínas	30
MDR 1		30

Otro dato interesante es que la expresión de la glicoproteína P- 170 en blastos con fenotipo mieloide inmaduro o

temprano está incrementada en el 50 % de los pacientes con SMD de alto riesgo, contra el 20 - 30 % en los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) al inicio. Esta proteína representa la expresión del gen de resistencia multidrogas (MDR-1), lo que pudiera explicar la pobre respuesta al tratamiento quimioterápico en los SMD.^{1,7,31} También se ha señalado sobreexpresión de proteínas sin existencia de alteraciones estructurales de los genes bcl 2 y MDM 2.³² Puede observarse que 2 genes importantes, bcl 2 y p53, en el mecanismo de regulación de la muerte celular programada (apoptosis), están afectados en esta entidad, donde se señala la existencia de una apoptosis excesiva y prematura. Además, se ha informado que el gen original de la p53 induce apoptosis, mientras que el p53 mutado falla en su inducción. Las mutaciones de la p53 son más comunes en los SMD avanzados y en las LMA secundarias a SMD.

Recientemente se ha comunicado que la inestabilidad microsatélite es un evento genético temprano que resulta de una desproporción en el mecanismo restaurador de ácido desoxirribonucleico (ADN). Esto ha sido observado en pequeñas series de pacientes con SMD, lo que le confiere una posible participación en la patogénesis de esta entidad.³³

La expresión citogenética y molecular de la traslocación t(9;22) ha sido observada en casos aislados de anemia refractaria con exceso de blastos (AREB), con la característica de que la proteína quimérica bcr-abl tiene 190 kDa y no 210 kDa como sucede en la LMC.³⁴

– Inmunológicas:

En pacientes con SMD se ha observado gran variedad de alteraciones que afectan la inmunidad celular como linfopenia absoluta, con disminución en el número de células NK funcionalmente

inmaduras, células T con disminución de la respuesta a la acción de mitógenos y una deficiencia significativa en la producción de interferón γ .

Los estudios de inmunofenotipo han mostrado una disminución significativa de las células CD 4+ con células CD 8+ normales o aumentadas.³⁵

Recientemente se ha señalado que la presencia en sangre periférica de células CD 34 positivas se asocia significativamente con progresión a LA y menor supervivencia.^{1,3,36} Además, en el momento del diagnóstico, se han encontrado niveles elevados de interleucina 2 y factor de necrosis tumoral α .³⁷

Pocos trabajos se refieren a las alteraciones de la inmunidad humoral en pacientes con SMD, pero se ha señalado que un tercio de los pacientes con SMD tienen aumento policlonal de las inmunoglobulinas (Ig) séricas, con valores incrementados de IgG e IgA. En una pequeña serie estudiada en nuestra institución se encontraron cifras elevadas de IgA en pacientes con alto riesgo (AREB y AREB-t), en los que se evidenció un incremento de las infecciones al nivel de las mucosas,³⁸ una disminución significativa de la actividad hemolítica de la vía alterna, el factor B y la concentración de C_3 , lo que sugiere la posibilidad de la existencia de infecciones subclínicas en estos pacientes.³⁹ La incidencia de autoanticuerpos en este tipo de pacientes se ha visto incrementada en diferentes series; se ha señalado la existencia de hemólisis autoinmune⁴⁰ y trombocitopenia inmune con presencia de anticuerpos antiplaquetarios circulantes hasta en el 55 % de los pacientes con SMD,⁴¹ así como vasculitis y artropatías.⁴²

También se ha descrito disminución de la capacidad de adhesión fagocítica, la quimiotaxis y la acción bactericida, que se

relaciona con las alteraciones de los neutrófilos, todo lo cual favorece el riesgo de infección.^{1,7,37}

– Estudios radioisotópicos:

Los estudios ferrocinéticos demuestran con frecuencia la existencia de eritropoyesis ineficaz que puede ser un evento precoz en los SMD, que con frecuencia antecede al desarrollo de la anemia.^{13,43}

Los estudios de supervivencia plaquetaria muestran un acortamiento marcado de la vida media plaquetaria, originada posiblemente por un defecto intracorpúscular.⁴⁴

– Cultivos de médula ósea (CMO):

Es usual encontrar un crecimiento normal de unidades formadoras de colonias gránulo-monocitarias (CFU-GM) en los pacientes con AR y ARS y disminución del número de colonias con predominio de agregados pequeños en los pacientes con AREB y AREB-t, lo que implica una inversión del índice agregados/colonias. También se ha observado una disminución marcada de las unidades formadoras de colonias explosivas eritroides (BFU-E) y las unidades formadoras de colonias eritroides (CFU-E), excepto en la LMMC, donde éstas son normales, pero en esta entidad se encuentra un incremento marcado y en ocasiones espontáneo de las CFU-GM. Las colonias megacariocíticas se han encontrado reducidas en algunos estudios.^{45,46}

– Estudios enzimáticos:

Los niveles séricos de deshidrogenasa láctica (LDH) usualmente están elevados y algunos autores le han conferido valor pronóstico independiente.⁴⁷

Se ha comunicado un incremento 4 veces mayor de lo habitual del riesgo de adquirir un SMD en pacientes con ausencia del gen para la enzima glutatión-transferasa-theta 1, la cual participa en la desintoxicación de cancerígenos ambientales.⁴⁸

SMD EN NIÑOS

Los SMD en la edad pediátrica constituyen alrededor del 3 % de todos los SMD⁷ y el 9 % de todas las enfermedades hematológicas malignas, frecuencia aproximada a la de las LMA. En un estudio realizado en Dinamarca se estimó una incidencia anual de 4 por millón de niños y se observó su asociación con algunas enfermedades constitucionales⁴⁹ como son:

- Enfermedades cromosómicas: trisomía 21 (síndrome de Down), trisomía 8.
- Neutropenias congénitas: agranulocitosis, síndrome de Kostmann, síndrome de Schwachmann.
- Neurofibromatosis 1.
- Síndrome de Li Fraumeni (mutación constitucional de la p53).
- Anomalías congénitas: anemia de Fanconi, ataxia telangiectasia.
- Monosomía 7 familiar (hermanos o primos).
- Inmunodeficiencias congénitas.

La AREB, la AREB-t y la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) son las más frecuentes en esta edad; ocupan entre ellas alrededor del 70 % de todos los SMD. En estos casos es usual encontrar fiebre, palidez, manifestaciones hemorrágicas y hepatoesplenomegalia, acompañados de anemia y trombocitopenia en SP. La MO es generalmente hiper celular y muestra las alteraciones dishemopoyéticas propias de estos síndromes en una o varias líneas celulares.

Los estudios citogenéticos, moleculares y los CMO son importantes tanto para el diagnóstico como para el pronóstico. El 70 % de los niños con SMD tienen alteraciones del cariotipo; la monosomía 7 está presente en el 40 %, seguida de la trisomía 8 y varias alteraciones que incluyen al cromosoma 3. Las mutaciones del gen RAS (N ó K) se han comunicado en el 15-30 % de los casos pediátricos, lo que le confiere un

peor pronóstico y la mutación del gen NF se asocia con la existencia de neurofibromatosis.^{4,50}

La LMMJ se caracteriza por una reversión de la eritropoyesis al tipo fetal y constituye aproximadamente el 18 % de los SMD. Cursa con hepatoesplenomegalia masiva, leucocitosis con monocitosis, lesiones de piel e incremento no homogéneo de la hemoglobina fetal en la tercera parte de los casos. Recientemente, el grupo internacional de trabajo para la LMMJ estableció los siguientes criterios para el diagnóstico de esta entidad:⁵¹

1. Presencia de precursores mieloides inmaduros en sangre periférica.
2. Leucocitosis $> 13 \times 10^9/L$ con monocitosis absoluta $> 1 \times 10^9/L$.
3. Hemoglobina fetal aumentada para la edad.
4. Presencia de una alteración citogenética.
5. Crecimiento espontáneo de CFU-GM.
6. Exclusión de t(9;22) (q34; q21) o reordenamiento del gen BCR/ABL.
7. Más del 30 % de blastos en el aspirado medular.

El grupo europeo para los SMD en niños considera que para el diagnóstico definitivo deben cumplirse al menos 2 de los 5 primeros criterios planteados por el grupo internacional.⁵¹

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS VARIANTES DE SMD

- SMD hiperfibrótico o con mielofibrosis:

En el 50 % de los pacientes con SMD aparece fibrosis de ligera a moderada, que se expresa por un incremento focal o difuso en el número y grosor de las fibras de reticulina. El término hiperfibrótico se reserva para el 5 % de los casos en que se ha comprobado fibrosis acentuada con incremento de megacariocitos, los que con

frecuencia son hipobulados o con fragmentación nuclear y el porcentaje de blastos está entre el 10 y el 20 %.

Clínicamente los pacientes pueden tener hepatoesplenomegalia ligera, anemia y en SP se encuentran hematíes en lágrima y reacción leucoeritroblástica. En algunos casos se ha detectado hematopoyesis extramedular mediante estudios ferrocinéticos.

Con frecuencia su aparición se asocia con tratamientos citotóxicos y su evolución clínica es corta y fatal. Se ha sugerido que este es un estado transitorio entre la mielodisplasia, la mielofibrosis y la leucemia megacarioblástica, que constituyen diagnósticos diferenciales obligatorios.^{1,12,52}

– SMD hipocelular o hipoplásico:

Constituyen del 10 al 15 % de los SMD y la celularidad oscila entre el 25 y 30 %. Se asocian con alteraciones cromosómicas, especialmente la monosomía 7. La celularidad rara vez es menor del 10 %, como sucede en la aplasia medular, la cual hay que excluir antes de plantear esta variante.

La presencia de islotes de precursores eritroides, de LAPI y de megacarioblastos con dismegacariopoyesis, reconocidos por técnicas inmunohistoquímicas, ayudan a confirmar el diagnóstico de SMD.¹² Algunos autores le confieren a esta variante un pronóstico desfavorable y otros han aconsejado el uso de inmunosupresores como la globulina antilinfocítica en su tratamiento.^{7,53,54}

– LMA con mielodisplasia trilineal:

La presencia de alteraciones displásicas en las 3 líneas celulares no es frecuente en las LMA, pero en un 10-17 % de éstas pueden presentarse, y dan lugar a esta variante, que es más frecuente en el sexo masculino y se presenta predominantemente en menores de 50 años.

Las características esenciales incluyen la presencia de displasia en las 3 series

medulares. Al menos 3 megacariocitos deben ser displásicos y si hay 5 o más el 50 % debe estar afectado. En 100 células rojas nucleadas el 25 % de los eritroblastos deben ser displásicos y la mitad de los mielocitos y metamielocitos neutrófilos deben ser hipogranulares o agranulares.

Además cursa con anemia y trombocitopenia ligera o moderada, el porcentaje de blastos en SP es pequeño y en MO no suele exceder el 60 %.^{55,56} Presenta un grado variado de fibrosis y de alteraciones del cariotipo como la delección del brazo largo del cromosoma 7 y las rupturas múltiples al azar. La morfología con la que se asocia más frecuentemente es la LMA variedad M-6, aunque se ha visto también asociada con M-2, M-4 y M-5.

Su evolución es desfavorable, ya que generalmente son refractarias al tratamiento y cuando se logra la remisión (20 % de los casos), las alteraciones dishemopoyéticas persisten, lo que sugiere un gran riesgo de recaídas. Se ha señalado que el trasplante de médula ósea (TMO) es una indicación en esta entidad luego de la obtención de la remisión inicial.^{55,57}

– SMD relacionado con tratamientos:

Como su nombre lo indica, esta variante presenta pancitopenia asociada a displasia, con menos del 5 % de blastos, relacionada con la administración de medicamentos, lo que representa una complicación del tratamiento quimioterápico en el cáncer.

Los medicamentos que con mayor frecuencia se relacionan con esta entidad son los agentes alquilantes,⁸ las epipodofilotoxinas⁹ y las antraciclinas.⁵⁸

La clasificación, de acuerdo con los criterios del grupo FAB, suele dificultarse en estos pacientes, ya que las células predominantes generalmente expresan displasia mínima y el aspirado de MO con

frecuencia es escaso o existe fibrosis. La presencia usualmente de sideroblastos anillados, los hallazgos de la BMO y la positividad del CD 34 complementan el diagnóstico.⁵⁹

Las alteraciones de los cromosomas 5 y 7 son frecuentes con el uso de los agentes alquilantes, mientras que las que afectan el cromosoma 11q²³ 21q²² se relacionan con el uso de las epipodofilotoxinas.

El pronóstico de esta variante es generalmente desfavorable, con una supervivencia menor de un año.

– SMD asociado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH):

Se presenta comúnmente con una citopenia y aumento de la celularidad medular con predominio megacariocítico, aunque en ocasiones la médula puede ser hipocelular.

La displasia medular aparece en el 70 % de los pacientes y la más frecuente es la diseritropoyesis, seguida de la megacariopoyesis y menos frecuentemente se observan alteraciones de la granulopoyesis. En MO se aprecia un incremento de plasmocitos y es frecuente encontrar sideroblastos anillados por el incremento de los depósitos de hierro. El aumento de megacariocitos con núcleos desnudos se ha considerado específico de la infección por VIH, lo cual se ha encontrado en el 100 % de los pacientes estudiados.⁶⁰

La BMO muestra la existencia de atrofia serosa de la grasa medular, agregados linfoides, granulomas y cierto grado de fibrosis como consecuencia de la infección. Se considera que el mecanismo patogénico de la displasia en esta variante es multifactorial, donde están incluidos la propia infección por el VIH, la infección por gérmenes oportunistas, la autoinmunidad, los factores nutricionales y el efecto de los medicamentos utilizados

para el tratamiento de la enfermedad de base.^{12,60}

– SMD con eritroblastopenia:

Se ha considerado así, cuando en un estado mielodisplásico la anemia se asocia con eritroblastopenia en MO, lo que debe ser confirmado por estudios eritroferrocinéticos. Se ha comunicado su asociación con delección del brazo largo del cromosoma 5 (5q).

– SMD con características de síndrome mieloproliferativo (SMP):

Las formas intermedias entre LMC y LMMC, y entre trombocitemia esencial y SMD con trombocitosis, a menudo ofrecen dificultades diagnósticas, fundamentalmente cuando la morfología es más mieloproliferativa que displásica. La diferenciación entre LMC y LMMC habitualmente es sencilla, pero en ocasiones aparece un cuadro caracterizado por leucocitosis moderada, presencia de células inmaduras en SP, monocitosis y displasia granulocítica, donde no se comprueba la existencia citogenética ni molecular del cromosoma Filadelfia (Ph), que ha sido denominado como formas intermedias o LMC atípica (LMCa) y que actualmente son objeto de múltiples controversias.^{7,61}

– SMD temprano:

Para referirse a éste se ha utilizado el término "SMD aún no definido", o "SMD no muy definido".⁶² Estos casos presentan algunas alteraciones morfológicas inexplicables como anemia, macrocitosis, y monocitosis, sin presentar cambios dishemopoyéticos evidentes, pero en los cuales se han excluido todas las enfermedades que pudieran causarlas.

El estudio de marcadores clonales de malignidad, directos o indirectos (estudios del gen RAS, cultivos de células progenitoras

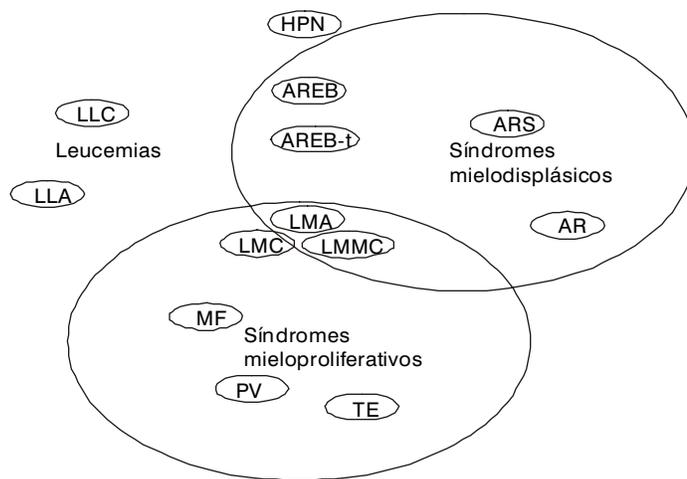


FIGURA. Interrelación de los síndromes mielodisplásicos con las leucemias y los síndromes mieloproliferativos.

HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; LLC: leucemia linfóide crónica; LLA: leucemia linfóide aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; LMC: leucemia mieloide crónica; MF: mielofibrosis; PV: policitemia vera; TE: trombocitemia esencial; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; AREB-t: anemia refractaria con exceso de blastos en transformación; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; ARS: anemia refractaria con sideroblastos anillados; AR: anemia refractaria.

en SP y estudios citogenéticos), que se han realizado en un grupo de pacientes con estas características, reveló que al menos uno de estos marcadores era positivo en ellos, por lo que los casos en esta situación se clasificaron como SMD en estadio temprano.⁶³

INTERRELACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES

Los SMD están estrechamente relacionados con otras alteraciones clonales de la hematopoyesis, como son las LA y los SMP crónicos (fig.). Frecuentemente los SMD evolucionan a LA, fundamentalmente mieloide, o son la consecuencia del tratamiento de las LA, de los SMP o secundarios a un TMO.¹¹

En relación con la LMMC, algunos autores la separan del término "mielodisplasia" y la asocian con los SMP crónicos, especialmente con la LMC y más acertadamente con la LMCa, donde aparece esplenomegalia, hiperleucocitosis moderada y disgranulopoyesis, con

incremento moderado del número de granulocitos inmaduros en SP y hasta el 10 % de monocitos. En estos casos, la basofilia está ausente y la evidencia citogenética o molecular del Ph no existe.^{61,64} Sin embargo, se han descrito pocos casos de LMMC bcr positivos, pero con la peculiaridad de que la proteína quimérica tiene 190 kDa y no 210 kDa, como ocurre en la LMC, lo que hace aún mayor la relación entre estas entidades. Para algunos autores estos ejemplos resultan casos límites entre SMD y SMP.

Recientemente el grupo FAB propuso distinguir 2 subgrupos de LMMC en cuanto al número de leucocitos: un tipo mieloproliferativo (LMMC-MP) con leucocitos $\geq 13 \times 10^9/L$ y un tipo mielodisplásico (LMMC-SMD) con leucocitos $13 \times 10^9/L$ ⁶¹. Más recientemente se analizó de manera retrospectiva una serie de pacientes con LMMC con características de ambos subgrupos y no se encontraron diferencias significativas en su evolución, pronóstico y sobrevida.⁶⁵

En 1994 el grupo FAB propuso un sistema para diferenciar LMC, LMCa y LMMC basado en 5 variables: porcentaje de basófilos circulantes, de granulocitos inmaduros, de monocitos y grado de disgranulopoyesis⁶⁶ (tabla 5).

TABLA 5. *Criterios de diferenciación de las leucemias mieloides crónicas según el grupo FAB*

Característica	LMC	LMCa	LMMC
Basofilia en sangre periférica (%)	≥2	<2	<2
Granulocitos inmaduros en sangre periférica (%)	>20	10-20	≤10
Disgranulopoyesis	-	++	+
Monocitos en sangre periférica (%)	<3	≥3-10	>10
Incremento de precursores eritroides en médula ósea	-	-	+

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de SMD es un diagnóstico de exclusión, por lo que es necesario descartar la existencia de un grupo de entidades con características morfológicas similares antes de establecer este diagnóstico. Entre ellos podemos citar las anemias nutricionales por déficit de vitamina B₁₂, ácido fólico y piridoxina, las enfermedades hepáticas crónicas, la anemia en el curso de procesos crónicos, el tratamiento con quimioterápicos, la infección por VIH y la aplasia medular, entre otros.

Algunos investigadores han propuesto criterios mínimos para el diagnóstico, los que siempre deben valorarse después que se haya hecho la exclusión de las entidades anteriormente señaladas. Estos criterios varían de acuerdo con el autor, aunque en general se incluyen la presencia de dishemopoyesis y las alteraciones citogenéticas.^{62,67-71} Entre los

criterios propuestos se destacan los siguientes:

1. Presencia de micromegacariocitos o megacariocitos con núcleos múltiples.
2. Mieloblastos agranulares o con presencia de bastones de Auer en el 5-30 % de un total de 400 células nucleadas.
3. Nuetrófilos agranulares.
4. Diseritropoyesis.
5. Sideroblastos anillados.
6. Alteraciones del cariotipo.

Cuando la displasia es mínima o es insuficiente el grado de anomalías periféricas, se observó que los cultivos de progenitores hematopoyéticos y otros marcadores de clonalidad ligados al cromosoma X eran positivos, por lo que se incluyeron estos criterios para definir los grupos diagnósticos (tabla 6), que a nuestro juicio resultan de utilidad en la práctica clínica diaria. En esta valoración, la displasia mínima se acepta en presencia de una de las siguientes manifestaciones: alteraciones leves en 1 ó 2 líneas celulares, una citopenia aislada o macrocitosis sin anemia, cuyas causas no sean explicables.^{62,70} Se ha señalado que la existencia de citopenia o macrocitosis acompañada de displasia en una o más líneas celulares, es ya confirmatoria del diagnóstico de mielodisplasia.⁷¹

Las causas más frecuentes de muerte en pacientes con SMD son las infecciones y los sangramientos relacionados directamente con la gravedad de las citopenias y la disfunción inmunológica. No obstante, y a pesar del curso clínico agresivo de algunos casos, la mayoría de las series muestran una supervivencia media de entre 15 y 27 meses.

La información acerca de los SMD en los últimos años ha sido valiosa,

fundamentalmente en lo relacionado con el diagnóstico. En el futuro, con el desarrollo de la biología molecular, es posible que se pueda realizar un

diagnóstico más preciso y delimitar grupos homogéneos que nos permitan establecer factores de riesgo específicos para cada grupo de pacientes.

TABLA 6. Grupos diagnósticos en los síndromes mielodisplásicos

Grupo diagnóstico	Características	Conducta recomendada
Posible SMD temprano	Displasia mínima Citogenética normal Crecimiento normal de progenitores en cultivos de SP	Reevaluar cada 6 meses, si se evidencia deterioro en SP
SMD probable	Displasia mínima Citogenética normal Crecimiento anormal de progenitores en cultivos de SP	Examen clínico-hematológico detallado, medulograma y estudios del cariotipo en SP anual
SMD confirmado	Existencia de cualquiera de las siguientes alteraciones: Displasia evidente Monoclonalidad ligada al cromosoma X Ausencia de células progenitoras en cultivos de SP Alteraciones citogenéticas	Iniciar tratamiento

SUMMARY

Myelodysplastic syndromes (MDS) include a group of clonic disorders characterized by progressive cytopenias and dishematopoiesis. Etiology of primary MDS is unknown, and secondary ones may be due to use of antineoplastic agents, chemicals and in children, are related to constitutional diseases. Their general biological features include cytogenetic, molecular, and immunologic alterations accompanying hematopoiesis alterations. For diagnosis it is necessary 10% of cellular involvement in each series, where dishematopoiesis be the cause. In 80% of bone marrow biopsies, we found signs of dimegacaryopoiesis and disarrangement in normal hematopoietic structure. Recently, it was proposed existence of MDS variants, including hyperfibrotic type, the early one, and MDS with features of myeloproliferative syndrome. Diagnosis of MDS is by exclusion and in differential diagnosis, it is necessary rule out some

processes presenting myelodysplastic alterations, including anemias by vitamin B₁₂, folic acid, or piridoxin deficiency, chronic liver disease, chronic diseases anemia, chemotherapy, AIDS virus infection, and medullary aplasia, etc.

Subject headings: MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES; ANTINEOPLASTIC AGENTS; MYELOPROLIFERATIVE DISORDERS; VITAMIN B₁₂ DEFICIENCY.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boogaerts MA, Verhoef GEG, Demuyndt H. Treatment and prognostic factors in myelodysplastic syndromes. *Bailliere's Clin Haematol* 1996;9:161-83.
2. Radlond A, Thiede T, Hansen S, Carlsson M, Engquist L. Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. *Eur J Haematol* 1995;54:153-6.
3. Williamson PJ, Kroger AR, Reynolds PJ, Hamblin TJ, Oscier DG. Establishing the incidence of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1994;87:743-5.
4. Gardner H, Haas OA. Experience in pediatric myelodysplastic syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6:655-71.
5. Marsden K, Challis D, Kimber R. Familial myelodysplastic syndromes with onset late in life. *Am J Hematol* 1995;49:153-6.
6. Hirose M, Kawahito M, Kuruda Y. Myelodysplastic syndrome in two young brothers. *Br J Haematol* 1995;89:21-213.
7. Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Hematol Cell Ther* 1996;38:363-80.
8. Cuzick J, Erskine S, Edelman D, Galton DA. A comparison of the incidence of the myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia following melphalan and cyclophosphamide treatment of myelomatosis. *Br J Cancer* 1987;56:523-9.
9. Pedersen Bjergaard J, Phillip P. Balanced translocations involving chromosome band 11q 23 and 21q 22 are highly characteristic of myelodysplasia and leukemia following therapy with cytostatic agents targeting at DNA- Topoisomerase II. *Blood* 1991;78:1147-8.
10. Nissee C, Lorthers C, Dorp V, Eloy E, Haguenoer JM, Fenaux P. Exposure to occupational and environmental factor in the myelodysplastic syndromes. Preliminary results of a case control study. *Leukemia* 1995;9:693-9.
11. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flendrin G, Galton DAG, Grainick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-99.
12. Kevides PA, Bennet JM. Morphology and classification of the myelodysplastic syndromes and their pathologic variants. *Sem Hematol* 1996;33(2):95-110.
13. May SJ, Smith SA, Jacobs A, Williams A, Baibey Wood R. The myelodysplastic syndromes: analysis of laboratory characteristics in relation to the FAB classification. *Br J Haematol* 1985;59:311-9.
14. Bowen D. What is ineffective erythropoiesis in myelodysplastic syndromes? *Leuk Lymph* 1995;18:243-7.
15. Graham D, Sher MB, Pinkerton PH, Ali MAM, Senn JS. Myelodysplastic syndrome with prolonged reticulocyte survival mimicking hemolysis diseases. *Am J Clin Pathol* 1994;101:149-53.
16. Hamblin T. Clinical features of MDS. *Leuk Res* 1992;16:89-93.
17. Ruutu T. Granulocyte function in myelodysplastic syndromes. *Scand J Haematol* 1986;36(Suppl 45):66-70.
18. Weide M van der, Sisoo W, Krefft J, Langenhuijsen MMAC. Myelodysplastic syndromes: analysis of morphological features related to the FAB classification. *Eur J Haematol* 1988;41:58-61.
19. Hernández P, Cabrera H, Espinosa E, González A, Palacios N. Neutrófilos y eosinófilos con núcleos en anillos en hemopatías humanas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1990;6:298-302.
20. Mufti GJ. A guide to risk assessment in the primary myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6:587-606.
21. Seymour JF, Estey EH. The contribution of auer rods to the classification and prognosis of myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymph* 1995;17:79-85.
22. Kuriyama K, Tamanaga M, Matsuc T. Diagnostic significance of detecting pseudo pelger anomalies and micro megacaryocytes in myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1986;63:665-9.

23. Fresch B, Borti R. Bone marrow histology in myelodysplastic syndromes. *Scand J Haematol* 1986;36(Suppl 45):21-37.
24. Tricot G, Wolf Peeters C, Bershett van den, Ulietinck R, Verwilghen RL. Bone of abnormal localisation of immature precursors in MDS. *Br J Haematol* 1984;58:217-25.
25. Fenaux P, Marel P, Lai JL. Cytogenetic of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 1996;33(2):127-38.
26. Haase D, Fonatsch C, Freund M, Wormann B, Bodenstern H, Bortels H, et al. Cytogenetic findings in 179 patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 1995;70:171-87.
27. Verhoef GEG, Boogaerts MA. Cytogenetics and its prognostic value in myelodysplastic syndromes. *Acta Haematol* 1996;95:95-101.
28. Sanz GF, Sanz MA. Prognostic factors in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 1992;16:77-86.
29. Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Telomere, telomerase and cytogenetic changes in myelodysplastic syndromes. *Nippon Rinsho* 1998;56:1328-32.
30. Yunis JJ, Boot AJM, Mayer MG, Bos JL. Mechanism of ras mutation in myelodysplastic syndromes. *Oncogene* 1989;4:609-14.
31. Sonneveld P, Dungen JJM van, Hagemeyer A, Lom K van, Nooter K, Schuester M, et al. High expression of the multidrug resistance P- Glycoprotein in high risk myelodysplasia is associated with immature phenotype. *Leukemia* 1993;7:963-9.
32. Giralt M. Síndromes mielodisplásicos. *Sangre* 1997;42:63-71.
33. Kaneko H, Horrike S, Inazawa I, Nakai H, Miswa S. Microsatellite instability is a early genetic events in myelodysplastic syndrome. *Blood* 1995;86:1236-7.
34. Smadja N, Krolík M, Hagemeyer A, Plus DC van der, González G, Gramant A. Cytogenetic and molecular studies of the Philadelphia traslocation t(9;22) observed in a patient with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 1989;3:236-8.
35. List AF, Garewal HS, Sandberg AA. The meylodysplastic syndromes: biology and implications for management. *J Clin Oncol* 1990;8:1424-41.
36. Sawada K, Sato N, Notoya A, Tarami T, Hirayama S, Takano K, et al. Proliferation and differentiation of myelodysplastic CD34+ cell: Phenotypic subpopulations of marrow CD34+ cell. *Blood* 1995;85:194-202.
37. Symeonidis A, Kourakli A, Kativas P, Perraki M, Tiniakov M, Matsooka P, et al. Immune function parameters at diagnosis in patients with myelodysplastic syndromes: correlation with the FAB classification and prognosis. *Eur J Haematol* 1991;47:277-81.
38. Arce A, Villaescusa R, Santos RM, Fernández N, Junco Y. Niveles de inmunoglobulinas en pacientes con síndrome mielodisplásico. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1996;12:29-32.
39. Villaescusa R, Arce A, Santos RM, Fernández N. Alteraciones del sistema del complemento en síndromes mielodisplásicos. *Sangre* 1998;43:210-2.
40. Sekel RJ, Hewit S, Booker DJ. Erythrocyte autoantibodies, autoimmune hemolysis, and myelodysplastic syndromes. *J Clin Pathol* 1989;42:1088-91.
41. Hamblin TJ. Immunologic abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol* 1992;6:571-86.
42. Castro M, Conn DL, Su WPP, Gartow JP. Rheumatic manifestations in myelodysplastic syndromes. *J Rheumatol* 1991;18:721-7.
43. García Y, Callejas J, Fundora T, Vega G. Estudio citogenético, ferrocínético y de los progenitores granulomonocitarios en pacientes con síndrome dismielopoyético. Informe preliminar. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1993;9:38-43.
44. Efera A, Cáuchie P, Raus M, de Maerteluere E. Platelet survival in myelodysplastic syndromes. *Acta Haematol* 1986;76:124-6.
45. Ruutu T, Partanen S, Lintula R, Teerenhou L, Knutila S. Erythroid and granulocyte macrophage colony formation in myelodysplastic syndromes. *Scand J Haematol* 1984;32:395-402.
46. Yuo A, Miyazano K, Urabe A, Takatu F. Characteristic of granulocyte macrophage colony formation in chronic myelomonocytic leukemia: a comparative study with other myelodysplastic and myeloproliferative disorders. *Jpn J Cancer Res* 1990;81:820-6.
47. Aul C, Gattermann N, Heyll A, Germing V, Deregs G, Schneider W. Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposal for an improved scoring system. *Leukemia* 1992;6:52-9.
48. Chen H, Sandler MDP, Taylor JA, Shore DL, Liu E, Bloomfield CD, et al. Increased risk for myelodysplastic syndromes in individuals with glutathionetransferasa theta I (GSTT 1) gene defect. *Lancet* 1996;347:295-7.

49. Hasle H, Korndrop G, Jacobsen BB. Childhood myelodysplastic syndrome in Denmark. Incidence and predisposing conditions. *Leukemia* 1995;9:1569-72.
50. Hanss OA, Gadner H. Pathogenesis biology and management of myelodysplastic syndromes in children. *Semin Hematol* 1996;33:225-35.
51. Aricó M, Biondi A, Hon Pui C. Juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood* 1997;90:479-88.
52. Imbert M, Nguyen D, Sulton C. Myelodysplastic syndromes (MSD) and acute myeloid leukemia (AML) with myelofibrosis. *Leuk Res* 1992;16:51-4.
53. Nand S, Godwin JE. Hypoplastic myelodysplastic syndromes. *Cancer* 1988;62:958-64.
54. Mangi MH, Mufti GJ. Primary myelodysplastic syndromes: diagnostic and prognostic significance of immuno-histochemical assessment of bone marrow biopsies. *Blood* 1992;79:198-205.
55. García Y. Síndromes dismielopoyéticos. Estado actual. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1990;6:177-207.
56. Brito Babapelle F, Catovsky D, Galton DA. Myelodysplastic relapse of the novo acute leukaemia with trilineage myelodysplasia: a previously unrecognized correlation. *Br J Haematol* 1988;68:411-45.
57. Nagai K, Matsuo T, Atogami S, et al. Remission with morphological myelodysplasia in the novo acute myeloid leukaemia: implications for early relapse. *Br J Haematol* 1992;81:33-9.
58. Bjergaard JP. Therapy related myelodysplasia in acute leukemia. *Leuk Lymph* 1995;15(Suppl 1):11-2.
59. Orazi A, Cattoretti G, Solega D, Luksch R, Lambertenghi Delilieri G. Therapy related myelodysplastic syndrome: FAB classification, bone marrow histology and immunohistology in the prognostic assessment. *Leukemia* 1993;7:838-47.
60. Khalel SH, Nounou RM, Frayha H, Halim MA, Ellis M, Black FT. Bone marrow morphology findings in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Saudi Med* 1996;16:16-9.
61. Galton DAG. Haematological differences between chronic granulocytic leukaemia, atypical chronic myeloid leukaemia, and chronic myelomonocytic leukaemia. *Leuk Lymph* 1992;7:343-50.
62. Hamhlin T. Minimal diagnostic criteria for the myelodysplastic syndrome in clinical practice. *Leuk Res* 1992;16(1):3.
63. Antilla P, Jhaleinen I, Salo A, et al. Idiopathic macrocytic anemia in the aged: molecular and cytogenetic findings. *Br J Haematol* 1995;90:797-803.
64. Mariat P, Micahux JL, Rodhain J. Philadelphia negative (Ph)chronic myeloid leukemia (CML): comparison with Ph+ CML and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 1991;78:203-11.
65. Germing U, Gattermann N, Aul C. Retrospective analysis of 134 patients with CMML. A heterogenous entity? *Blood* 1996;372-IV(suppl-1):
66. Bennet JM, Catorsky D, Daniel MT, et al. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French American British Cooperative Leukaemia Group (see comments). *Br J Haematol* 1994;87:746-54.
67. Tricot GJ. Minimal diagnostic criteria for the myelodysplastic syndrome in clinical practice. *Leuk Res* 1992;16:5-6.
68. Frisch B, Bartl R. Minimal diagnostic criteria for the myelodysplastic syndrome (MDS) in clinical practice. *Leuk Res* 1992;16:7-8.
69. Hast R, Bernell P. Minimal diagnostic criteria for the myelodysplastic syndrome in clinical practice. *Leuk Res* 1992;16:8-9.
70. Öst A, Reizenstein P. Minimal diagnostic criteria for the myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 1992;16:9-11.
71. Culligan J, Jacobs A. Minimal diagnostic criteria for the myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 1992;16:4-5.

Recibido: 8 de marzo de 1999. Aprobado: 19 de julio de 1999.

Dra. *Norma Fernández Delgado*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléf: (537)578268. Fax:(537)338979. e mail: ihidir@hematol.sld.cu