

Síndromes mielodisplásicos: una mirada al último decenio

Myelodysplastic syndromes: a look at the last decade

Norma D. Fernández Delgado

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Los síndromes mielodisplásicos, ahora denominados por la Organización Mundial de la Salud como neoplasias mieloides, han sufrido grandes cambios en los últimos años. Se han identificado nuevos elementos en su fisiopatología con influencia en el diagnóstico, pronóstico y terapéutica de estos pacientes. Múltiples y profundos descubrimientos han ocurrido en la biología molecular, la citogenética y el inmunofenotipo de la enfermedad, que sientan las bases para nuevas terapéuticas, ya en investigación. En este artículo se realiza un resumen de los principales acontecimientos ocurridos en la última década.

Palabras clave : síndromes mielodisplásicos; neoplasias mieloides crónicas, genética; epigenética, inmunofenotipo; diagnóstico; pronóstico; tratamiento.

ABSTRACT

Myelodysplastic syndromes, now called as myeloid neoplasms, by the World Health Organization, have undergone great changes in recent years. New elements have been identified in pathophysiology with influence in diagnosis, prognosis and therapy of these patients. Many profound discoveries have occurred in molecular biology, cytogenetics and immune phenotype in this disease, which lay the foundation for new therapeutic and researches. This article summarizes the major developments in the last decade.

Keywords : myelodysplastic syndromes; chronic myeloid neoplasms; genetics, epigenetics; immunofhenotípico; diagnostic; prognostic; therapy.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos clonales de la célula madre hematopoyética que fueron revisados y reclasificados como malignidades mieloides crónicas por expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2008 y en el 2016¹.

Su diagnóstico se basa fundamentalmente en la existencia de citopenias periféricas, persistentes o progresivas, de etiología no definida, que se acompañan de alteraciones morfológicas en la médula ósea y de alteraciones citogenéticas en un gran porcentaje de los pacientes, la que ha adquirido tal fuerza que recientemente fue incorporada al índice pronóstico internacional revisado, conocido por siglas en inglés *IPSS-R*²

Por otra parte, los avances en la biología molecular y la secuenciación de genes han puesto al descubierto nuevas mutaciones somáticas de genes que participan en la regulación epigenética en pacientes con SMD, algunos de los cuales se consideran factores pronósticos adversos adicionales que deberían incorporarse a los modelos pronósticos futuros³

A pesar de ello los medicamentos aprobados por la FDA, del inglés *Food and Drug Administration*, para el tratamiento de estos trastornos continúan sin lograr la curación de los SMD y el impacto en la sobrevida es muy limitado.⁴

En este trabajo se hace una revisión de los principales cambios ocurridos en los últimos diez años en la fisiopatología, el diagnóstico y la terapéutica de los SMD.

FISIOPATOLOGÍA

Las diferentes alteraciones (citogenéticas, moleculares, inmunofenotípicas, en la producción de citocinas, en la diferenciación y proliferación celular y las vías de señalización, entre otras) descritas a lo largo de los últimos años hacen suponer que el evento inicial en los SMD está en el nicho medular, a partir del cual se produce un daño a la célula madre hematopoyética que se relaciona con la inestabilidad genética y las mutaciones recurrentes.⁵

Es por ello que no se puede hablar de fisiopatología de los SMD sin referirse a los nuevos acontecimientos en el campo de la citogenética, la biología molecular de alta resolución y el inmunofenotipaje por citometría de flujo, los que han sido incorporados progresivamente al diagnóstico, que tienen utilidad en el pronóstico de estas enfermedades y son la base para las nuevas alternativas terapéuticas en estudio y por estudiar.

Alteraciones citogenéticas

En alrededor del 50 % de los pacientes con SMD se detectan alteraciones citogenéticas, las que se clasifican desde el punto de vista pronóstico como: muy bueno, bueno, intermedio, malo y muy malo² (tabla 1). Se conoce que más del 80 % de los pacientes con SMD tienen alguna alteración y variasse consideran como marcador pronóstico independiente^{2,6}. En orden descendente, las que se observan con mayor frecuencia son: delección (del) 5q-, trisomía 8, ausencia del Y, del 20q y monosomía 7⁷; sin embargo, ninguna es específica de los SMD ya que también se observan en otras malignidades hematológicas⁸.

Tabla 1. Alteraciones citogenéticas, significado pronóstico y supervivencia en los síndromes mielodisplásicos

PRONÓSTICO	ALTERACIONES CITOGENÉTICAS	SUPERVIVENCIA EN MESES
BUENO	- Y	60,8
	del 11q	48,5
	del 5 q doble del 5q	
	del 20 q	
	del 12 p	
	Normal	
INTERMEDIO	del 3 p14-21s	25,0
	13 o del 13 q	
	del 6p21	
	del9 q13q22	
	Trisomía 8	
	del 17p13 / p53	
	del 18 p11	
MALO	Alteraciones complejas*	15,0
	Inv 3/t (1; 3) ,t (3;21)/del 3q	
	Todas las que involucren al cromosoma 7(del q, ausencia)	
	1 q	25,0
	Trisomía 19	
	i (17 q 10)	

*3 o más anormalidades

Por otra parte en los SMD se describen alteraciones citogenéticas que aparecen en las leucemias mieloides agudas (LMA) como cambios estructurales del cromosoma 3, anomalías del cromosoma 11q23 y otras típicas de la LMA: traslocación (t) (8,21), t(15,17) e inversión (inv) (16)⁹. Otros autores que han realizado propuestas pronósticas incluyen la citogenética, consideran como de pronóstico intermedio alteraciones mencionadas por Greenberg y col como de pronóstico malo(-7, 7q) o muy malo(trisomía 19 e isocromosoma 17q10), pero en general coinciden en las de buen pronóstico^{8,10}.

Desregulación génica y epigenética

El desarrollo de las técnicas para los estudios moleculares ha permitido comprobar la participación de las alteraciones moleculares en la fisiopatología de estas enfermedades. Se han descrito más de 60 mutaciones, en más de 40 genes, en pacientes con SMD y, una decena de ellas han mostrado tener influencia en las características clínicas de la enfermedad, la sobrevida y la respuesta al tratamiento de estos trastorno¹¹. Un ejemplo de ello es la correlación de la presencia de sideroblastos anillados con mutaciones del SF3B1 como de buen pronóstico¹² y contrariamente la presencia de mutaciones ASXL-1, RUNX -1, EZH2 y TP53 se relacionan con acortamiento de la sobrevida y por tanto con un mal pronóstico^{6,13-14}. Papaemmanuil y cols identificaron al menos una alteración genómica en el 78 % de los pacientes estudiados y plantean que a mayor número de mutaciones identificadas, peor pronóstico¹¹.

La gran variabilidad fenotípica de estas entidades se atribuye a la acumulación de alteraciones moleculares, genéticas y epigenéticas que provocan cambios en las principales rutas de señalización celular¹⁵.

En los estudios de secuenciación se observó que el 90 % de los pacientes con SMD presentan mutaciones recurrentes que están involucradas con la regulación epigenética^{11,15}, también se reporta que pueden ocurrir en las LMA, las neoplasias mieloproliferativas crónicas y hasta en el 10% de individuos sanos, generalmente en la tercera edad^{15,16}.

Entre las desregulaciones que más se citan están las alteraciones en la metilación del ADN, el *splicing* o empalme del ARN, la reparación del ADN, la regulación de la transcripción, la transducción de señales, la modificación de la cromatina y el complejo cohesina^{6,11,13}. Algunos de los más frecuentes se muestran en la tabla 2.

También se han descrito aberraciones relacionadas con subtipos específicos. La disminución de la expresión del gen ABCB7, responsable del transporte de hierro de la mitocondria al citoplasma de la célula, se relaciona con la presencia de sideroblastos anillados y tiene relación inversa con el porcentaje de sideroblastos en médula ósea¹⁷. Por otra parte se plantea que la haploinsuficiencia del SF3B1 conduce a la formación de los sideroblastos anillados, pero no tiene influencia en la sobrevida¹⁸. Estudios en cultivo de pacientes con anemia refractaria con sideroblastos anillados encontraron marcada desregulación de las vías de la apoptosis, la reparación del ADN, la función mitocondrial y la vía de las JAK/STAT¹⁹.

En el síndrome 5 q-, también se han descrito alteraciones que se relacionan con su patogenia (EGR1, SPARC y haploinsuficiencia del gen RPS14)²⁰. El RPS14 se requiere para la maduración ribosomal y se menciona como responsable de la macrocitosis. En estudios en animales se logró reproducir con esta mutación las alteraciones eritroides características de este síndrome. Además se publicó la relación del RPS14 con el incremento de la apoptosis medular y la sobreexpresión del gen de la p53 y se sugirió que estas pueden estar presentes años antes de la progresión de la enfermedad²¹.

Tabla 2. Principales alteraciones moleculares en los síndromes mielodisplásicos

GEN	Efecto o Función
HIPERMETILACIÓN DEL ADN	
TET 2 (del inglés T eleven traslocation)	Gen supresor tumoral Acción en el control del crecimiento, diferenciación y balance de la hematopoyesis Desmetilación de citosinas y modificación de la cromatina
ADN Metiltransferasa 3A (DNMT)	Hipermetilación
Isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 (IDH)	Catalizan la decarboxilación oxidativa de la isocitrato 1 y 2 en la mitocondria
EMPALME DEL ARN	
Factor de empalme 3B1(SF 3B1)	Junto con otras proteínas forman el complejo U2 de la maquinaria de empalme y garantizan la unión al intrón por el sitio 3´
Factor auxiliador U2AF	Se une al dinucleótido AG en la región 3´ del intrón durante el empalme.
Factor de empalme rico en serina/arginina (SRSF2)	Involucrado en la selección del sitio de empalme constitutiva o alternativamente
REPARACIÓN DEL ADN	
Proteína tumoral p53(TP53)	Apoptosis, detención del ciclo celular en fase G1y reparación del ADN
REGULACIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN	
RUNX 1	Activador de la transcripción
BCL-6 COREPRESOR (BcoR)	Represión del BCL-6
ETV 6	Represor de la transcripción
TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES	
N-RAS	Control del crecimiento celular
JAK 2	Fosforilación de las tirosinas
CBL	Regulador negativo de la transducción de señales
COMPLEJO COHESINA	
STAG 2	Unión de las cromátides en las células hijas, después de la replicación de ADN
MODIFICACIONES DE LA CROMATINA	
ASXL1	Remodelación de la cromatina Afecta la autorrenovación y diferenciación de los progenitores
EZH 2	Regulación de la activación transcripcional

También se observó relación entre la disminución de la expresión de los microARN 145 y 146 y alteraciones de la línea plaquetaria (hipolobulación de los megacariocitos y trombocitosis)²².

La C-CBL, localizada en el cromosoma 11 q23.3, codifica para una ubiquitinligasa (E3) que participa en la regulación de la señalización de las tirosinacinasas y se relaciona con la sobreexpresión del FLT3. Las mutaciones de este gen son más

frecuentes en pacientes con leucemia mielomonocítica tanto crónica (LMMC) como juvenil (LMMJ) y en los SMD/SMP y tiene influencia en la supervivencia y la transformación a LMA.^{17, 23}

En el 2015, un estudio en pacientes con LMMJ detectó mutaciones en el 90 % de los pacientes y un grupo de ellas (PTPN-11, RAS(N y K), NF-1 y CBL) se consideraron como criterios diagnósticos oncogénicos para la enfermedad. En ese mismo estudio se planteó que la mutación CBL y la pérdida de heterocigosidad del CBL no se relacionan con mal pronóstico. También se menciona la hiperfosforilación de la STAT5 como un criterio adicional a tener en cuenta cuando no están presentes los considerados clásicos para esta variedad de SMD²³.

Damm y cols realizaron un estudio multicéntrico con 354 pacientes de bajo riesgo en los que se encontró 4,2% de mutaciones del gen BCOR y 0,8% del BCORL1²⁴, también descritos en pacientes con LMA. En esta investigación la presencia de estos genes se asoció con mutaciones del RUNX 1 y el DNMT 3A y concluyeron que a pesar de lo infrecuente de estas mutaciones, su presencia indica evolución rápida a LMA, por lo que deben tomarse en cuenta para el pronóstico.

Inmunofenotipaje

La aplicación de la citometría de flujo ha tenido importantes avances en esta década. Inicialmente se planteó que su papel en el diagnóstico era limitado por la gran complejidad y diversidad de los patrones inmunofenotípicos en esta enfermedad y por la necesidad de estudiar al unísono varias poblaciones celulares, lo que requería la combinación de múltiples marcadores y análisis multiparamétricos²⁵. Sin embargo, evolutivamente diferentes grupos de investigadores han demostrado su utilidad²⁶⁻²⁹. Recientemente Porwit y cols publicaron la necesidad de incluir la citometría de flujo dentro de los estudios a realizar en pacientes con SMD, alegando que aporta información no evidente en los estudios morfológicos, citogenéticos y moleculares, sobre todo en cuanto a las líneas eritroides y megacariocíticas, así como en pacientes con displasia unilineal donde no se demuestran alteraciones en estos marcadores³⁰. Combinaciones de marcadores se han propuesto para estudiar las diferentes aberraciones en pacientes con SMD y algunas como la coexpresión de CD34 con CD 7, 117, 56 y 44 vs CD 10, 11b y 15 se han señalado como asociadas a mal pronóstico⁴. Por otra parte, la disminución de la expresión de CD44, 49e, 90, 104 y 105 y el incremento de CXCL 12 se relacionan con daño de las células mesenquimales y progenitoras hematopoyéticas.⁵

A pesar de lo anterior, la citometría de flujo no se realiza rutinariamente, sino que se han propuesto situaciones en las que debe ser indicada, fundamentalmente con el objetivo de esclarecer diagnóstico y pronóstico³⁰:

1. Diagnóstico de pacientes con displasia mínima sin alteraciones citogenéticas y moleculares.
2. Diagnóstico diferencial entre citopenia idiopática de significado no determinado (siglas en inglés ICUS) y SMD de bajo riesgo sin requerimientos transfusionales y cariotipo normal.
3. Diagnóstico diferencial de SMD con displasia unilineal vs multilineal

4. Evaluación pronóstica de subgrupos bien definidos (citopenia con sideroblastos anillados, 5q-, etc) que evolucionan agresivamente

5. Detectar pequeñas poblaciones mieloides con fenotipos aberrantes que indican posibilidad de progresión a LMA (CD7, CD56, CD11b)

CLASIFICACIÓN, DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

La morfología ha constituido siempre la base del diagnóstico en los SMD. En el 2001 la OMS realizó modificaciones a la clasificación franco americano británica y entre los cambios propuestos está aceptar la displasia de una sola línea para el diagnóstico, siempre que la citopenia sea inexplicable y la duración mayor de 6 meses. Se estableció además la presencia de cualquiera de las citopenias, por lo que se sustituyó el término anemia por citopenia y en el IPSS se habían establecido los límites superiores para estas citopenias: hemoglobina menor de 100 g/L, conteo absoluto de neutrófilos menor de $1.8 \times 10^9/L$ y plaquetas menor de $100 \times 10^9/L$.³¹ Para el diagnóstico de SMD los signos de dishemopoyesis deben estar presentes en al menos el 10% de las células de cualquiera de las líneas celulares hematopoyéticas con o sin incremento de células blásticas hasta el 19%. El conteo de aproximadamente 500 células y 50 megacariocitos es necesario para establecer el porcentaje de dismorfia, por lo que el aspirado y la biopsia de médula ósea tienen gran importancia. La exclusión de otras causas es imprescindible para el diagnóstico^{1,2,6,9,31}.

En el 2008, con la reclasificación de la OMS, los SMD quedaron divididos en 5 subtipos y se adicionó una sexta categoría para aquellos casos que no podían ser encuadrados en ninguna otra variedad, como SMD no clasificados (pancitopenia con displasia en una sola línea celular o presencia del 1% de blastos en periferia constatados en al menos 2 ocasiones)^{1,9}. En la revisión del 2016, el cambio más sustancial está en que desaparece el nombre de citopenia y vuelven a denominarse SMD, otros son que la variante con sideroblastos anillados puede ser con displasia uni o multilineal y se incluye una variante provisional que es la citopenia refractaria en niños¹.

Por otra parte, aunque no queda claro si corresponden con SMD o no, se denominaron a los trastornos donde coexistían elementos de mielodisplasia y mieloproliferación como Síndromes Mieloproliferativos /Mielodisplásicos (SMP/SMD) entre los que además de la LMMC, se incluyeron la LMMJ, la leucemia mieloide crónica atípica y los SMP/SMD no clasificados y en la última revisión aparece otra variante, los SMP/SMD con sideroblastos anillados y trombocitosis¹.

En la práctica diaria no siempre hay citopenias y displasia y por ello posteriormente aparecieron otras referencias a tener en cuenta como el ICUS, con o sin displasia evidente en médula ósea, en las que incluso se reportan alteraciones moleculares de aparición temprana¹⁶. Además, en la práctica se aceptan las variedades hipocelulares (celularidad de la médula ósea menor de 20 % en mayores de 60 años y menor de 30% en menores de esa edad)⁶⁻⁸. Recientemente se han propuesto modelos pronósticos para esta variante³².

El diagnóstico, el pronóstico y la terapéutica requieren de los estudios citogenéticos, para enmarcar algunas variantes dentro de la clasificación actual, como en el síndrome 5q- y además las alteraciones citogenéticas son de relevancia para aplicar el IPSS-R adecuadamente^{2,21}.

El IPSS-R establecido a partir del análisis de 7012 pacientes de nuevo diagnóstico y con datos procedentes de diferentes centros del mundo, incluyó más que la afectación de las líneas celulares, la intensidad de la citopenia existente, el porcentaje de blastos en médula ósea y las alteraciones citogenéticas².

A nuestro juicio en la práctica clínica definir entre el 2% y menos del 5% de blastos en la médula ósea es difícil, pero no cabe dudas de la utilidad clínica del resto de las transformaciones realizadas en relación con el índice pronóstico anterior y su correlación con la supervivencia³¹.

Se han descritos otros factores pronósticos negativos con valor independiente como: la existencia de comorbilidades fundamentalmente cardíacas, el incremento de los niveles séricos de la deshidrogenasa láctica y la beta 2 microglobulina, la fibrosis medular y la expresión de patrones anormales en la citometría de flujo⁴.

TRATAMIENTO

A pesar de los esfuerzos y las múltiples investigaciones encaminadas a los avances en la fisiopatología de estos síndromes, aún no existe ningún medicamento que represente una cura potencial y tenga un impacto verdadero y permanente en la supervivencia. En medicina basada en la evidencia no hay suficientes estudios controlados que garanticen un elevado nivel de evidencia para ninguna de las opciones disponibles.

Los objetivos del tratamiento continúan encaminados a prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. La etiopatogenia multifactorial, la gran variabilidad entre los subtipos y los pacientes y la frecuente aparición de la enfermedad en mayores de 60 años, en muchos casos con comorbilidades asociada complejizan el acceso a un tratamiento adecuado⁴.

Múltiples guías prácticas, algoritmos y recomendaciones para el tratamiento de los SMD se han publicado, la mayoría con base en el riesgo^{4,6,33-35}.

El tratamiento de soporte continúa siendo empleado para intentar resolverlo disminuir los principales problemas clínicos de estos pacientes: la anemia, las infecciones y los sangramientos. De ahí que el soporte transfusional y los factores de crecimiento son utilizados aunque no sean la solución para la enfermedad.

La anemia, presente en el 90 % de los pacientes al diagnóstico, en ocasiones es invalidante por lo que las transfusiones de glóbulos rojos son requeridas, con independencia de su conocido potencial de complicaciones (aloimmunización, sobrecarga de hierro y riesgo de infecciones transmitidas por sangre, entre otros). Al respecto de la anemia, los estimulantes de la eritropoyesis (AEE) como la eritropoyetina (Epo) y la Darbapoyetina se recomiendan y, se publica entre el 20 y el 68 % de respuesta para estos AEE. La dosis habitual de Epo es 150 U/kg/día³⁶. También se publicaron como predictores de respuesta a los AEE, la cuantificación de Epo sérica menor de 500 UI, el riesgo bajo o intermedio 1, cariotipo normal, menos de 10% de blastos en la médula ósea, corta duración de la enfermedad y la independencia de transfusiones³⁶. Las megadosis de AEE (Epo 60 000 - 80 000 unidades o Darbapoyetina 300 µg semanales endovenosa) también se indican y se ha comunicado que la adición del factor de crecimiento granulocítico (FEC-G) puede aumentar y ayudar a prolongar la respuesta eritroide en algunos pacientes^{4,37}.

Uso de quelantes de hierro

La sobrecarga de hierro es una consecuencia de las transfusiones. Se conoce que los pacientes con SMD tienen tendencia a incrementar la absorción de este mineral en respuesta a la eritropoyesis ineficaz. Existen controversias entre los diferentes autores en el uso de quelantes^{4, 38}.

Estos no deben ser utilizados de rutina cuando hay un número de transfusiones superior a 20. Los niveles de ferritina hay que evaluarlos con precaución, porque al ser una reactante de fase aguda incrementa sus valores en el curso de procesos inflamatorios e infecciosos agudos y crónicos. Lo más adecuado sería correlacionar los datos con los estudios de función hepática y cardiovascular, principales complicaciones que orientarían al uso de los quelantes.

En los casos que lo requieran, el deferasirox es el más aceptado para el tratamiento de la sobrecarga de hierro adquirida por transfusiones, el aprobado por la FDA para estos fines en pacientes con SMD³⁷, con la ventaja de que la administración es oral. Actualmente se recomienda el uso de quelantes con cifras de ferritina mayor de 2500 ng/mL.⁹

Agentes trombopoyéticos en SMD

La trombocitopenia severa con sus respectivos sangramientos es otro problema en estos pacientes. La transfusión de plaquetas generalmente no resuelve más que episodios aislados de sangramientos severos y su uso indiscriminado incrementa el riesgo de aloinmunización y refractariedad plaquetaria, por lo que es una práctica que no se recomienda de rutina³⁷.

Diferentes estudios han publicado el uso de agonistas del receptor de la trombopoyetina, solos o combinados con otras terapéuticas. El Romiplostin mostró efectividad en la reducción del número e intensidad de las hemorragias, pero también se ha referido un incremento en la incidencia de mielofibrosis y transformación leucémica con su uso. El trombopag, aprobado para su uso solo en púrpura trombocitopénica inmune, también mostró ser efectivo en aumentar el conteo de plaquetas y se ha relacionado con incremento de la hemoglobina (80%) y los neutrófilos (10%) en pacientes de riesgo bajo e intermedio en algunas series de casos³⁹⁻⁴⁰. No obstante, la efectividad de los agentes trombopoyéticos en SMD requiere de más investigaciones.

FEG-G

Su empleo profiláctico no ha mostrado ser beneficioso. Se recomienda para el tratamiento de infecciones refractarias o recurrentes cuando hay neutropenia severa y para el tratamiento de la neutropenia febril relacionada con la quimioterapia y no está clara su relación con la transformación a LMA.⁴¹

En cuanto a la terapéutica diana de la enfermedad, los únicos tratamientos aprobados por la FDA para los SMD son la lenalidomida, la azacitidina y la decitabina⁴.

La conducta de "observar y esperar" preconizada por algunos para los SMD de riesgo muy bajo, bajo e intermedio según el IPSS-R³⁷, es una opción en aquellos casos sin muchas manifestaciones dependientes de las citopenias, pero cabe recordar que en algunos pacientes pueden aparecer mutaciones consideradas como de mal pronóstico,

por lo que es importante determinarlas, ya que no están incluidas en el IPSS-R y su presencia pudiera ser un punto a favor de iniciar alguna terapéutica más específica.

Los inmunomoduladores (lenalidomida, talidomida y pomalidomida) han mostrado utilidad en el tratamiento de los SMD de bajo riesgo. Específicamente en el síndrome 5 q-, el tratamiento con lenalidomida reporta hasta el 75 % de respuestas. Se plantea que este medicamento aumenta la expresión del gen SPARC, gen supresor tumoral que participa en la angiogénesis, la inhibición del crecimiento y la adhesión celular, a través de la ubiquitinación y degradación de la caseinasa 1A1 alfa⁴².

La terapia inmunosupresora con gammaglobulina antiemocítica (GAT) y ciclosporina es aceptada para pacientes donde existe desregulación del sistema inmune y se indica en SMD hipocelulares y con clones HPN activos o HLA-DR15 positivo. En este sentido también se ha probado el tratamiento con Alemtuzumab, con resultados similares^{6,37,43}.

Los agentes hipometilantes, sobre todo los azanucleósidos, como la azacitidina y la decitabina, revolucionaron el tratamiento de los SMD en los últimos quince años. Su uso se justifica en pacientes de todas las categorías de riesgo. La mayor parte de los estudios realizados con azacitidina son con dosis de 75 mg/m² de superficie corporal por 5, 7 y 10 días cada 28 días por 4-6 ciclos^{44,45}.

El uso de agentes hipometilantes, solos o combinados con lenalidomida es de elección en el momento actual para los pacientes de riesgo intermedio 2, alto y muy alto que no tienen posibilidades de trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (TPHA). También han sido efectivos en pacientes de bajo riesgo^{6,9,44}.

La azacitidina acumula una cantidad aceptable de estudios donde se evidencia efectividad en pacientes en diferentes estadios pronósticos de la enfermedad. Incrementos en la sobrevida global y libre de leucemia con repercusión en la calidad de vida de los pacientes tratados se han publicado⁴⁴⁻⁴⁷. Sin embargo, no ha modificado la historia natural de la enfermedad.

Estudios en diferentes fases de ensayos clínicos que combinan la azacitidina con otros medicamentos (NCT00313586 y NCT 00352001) incluso en pacientes pediátricos (NCT 02447666) están en ejecución actualmente. Otro con diferentes dosis de azacitidina también está en desarrollo (NCT01652787).

Los pacientes de riesgo elevado, más jóvenes (menores de 55 años) y sin comorbilidades pudieran ser candidatos a TPHA, en los mayores de 55 y menores de 70 se puede hacer el trasplante con un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida, pero las dificultades para encontrar un donante idéntico, las complicaciones del proceder y la mortalidad asociada a este reducen sus indicaciones.^{6,9} Actualmente algunas series mencionan también la posibilidad del trasplante haploidéntico como alternativa en pacientes sin otras posibilidades.⁴⁸

La quimioterapia intensiva, similar a la de pacientes con LMA, puede indicarse en pacientes más jóvenes con mal pronóstico y con escasas posibilidades para TPHA. La respuesta es peor que en las LMA y la duración de las remisiones suele ser corta⁹.

En los SMD/SMP se utilizan medicamentos encaminados a disminuir la mieloproliferación como la hidroxiurea y los interferones. También se ha empleado la talidomida y más recientemente la azacitidina. En la LMMJ la indicación principal es el TPHA. Recientemente se publicaron remisiones hematológicas y moleculares con azacitidina^{9,23,49}.

Desatinib, rigosertib, erlotinib y clofarabina entre otros se han utilizado en estudios fase I y II, en pacientes refractarios a otros tratamientos con resultados limitados en unos casos y alentadores en otros, como el 30 % de respuesta obtenido con rigosertib y clofarabina.^{50,-52}

La terapia investigacional, es una opción en todos los pacientes con SMD. En el momento actual múltiples investigaciones se desarrollan con nuevos y diferentes medicamentos dirigidos a actuar en los aspectos involucrados en la patogénesis de esta enfermedad. Entre ellos se citan: los inhibidores de la metiltransferasa, de las quinasas, de la desacetilasa de histonas, de la apoptosis y del metabolismo celular; la mayoría en formulaciones de uso oral⁵³⁻⁵⁴.

Variados y significativos cambios en la patogenia de los SMD se sucedieron en los últimos años que demandan de los interesados en el tema una constante actualización. El uso de los estudios citogenéticos y moleculares de alta resolución contribuyen a un mejor diagnóstico, al pronóstico y a sentar las bases terapéuticas para en algún momento encontrar la cura de estos síndromes, o al menos incrementar de forma significativa la calidad de vida y supervivencia de los afectados.

Agradecimientos

A la Dra. Heydis Garrote Santana por su colaboración en la revisión del manuscrito y a la MSc. Mariela Forrellat Barrios por su inigualable y siempre presta colaboración en múltiples aspectos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
2. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, García-Manero G, Sole F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120:2454-65.
3. Gangat N, Patnaik MM, Begna K, Taxiarchis K, Kali AA, Elliot M, et al. Primary Myelodysplastic Syndromes. The Mayo Clinic Experience with 1000 patients. *Mayo Clin Proc*. 2015 Dec;90(12):1623-38. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.08.022
4. Greenberg PL. Current therapeutic approaches for patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2010;150:131-43.
5. Bulycheva E, Rauner M, Medyouf H, Theurl I, Bornhäuser M, Hofbauer LC, et al. Myelodysplasia is the niche: novel concepts and emerging therapies. *Leukemia*. 2015;29:259-68.
6. García-Manero GM. Myelodysplastic Syndromes: 2014 update on diagnosis, risks stratification and management. *Am J Hematol*. 2014;89(1):97-108.
7. Solé F. Nueva clasificación pronóstica de las anomalías cromosómicas para los SMD. *Haematologica/edición española*. 2010;95 (extra1):290-4.

8. Schanz J, Tüchler H, Sole F, Mallo M, Lunõ E, Cervera J, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol*. 2012 30:820-29.
9. Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, Bloomfield CD, De Castro CM, Deeg HJ, et al. Myelodysplastic Syndromes: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Jul;11(7):838-74.
10. Haase P, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, 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.
11. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013;122(22):3616-27.
12. Patnaik MM, Lasho TL, Hodnefield JM, Knudson RA, Ketterling RP, Garcia-Manero G, et al. *SF3B1* mutations are prevalent in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts but do not hold independent prognostic value. *Blood*. 2012;119(2):569-72.
13. Thol F, Kade S, Schlarman C, Löffeld P, Morgan M, Krauter J, et al. Frequency and prognostic impact of mutations in *SRSF2*, *U2AF1*, and *ZRSR2* in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;119(15):3578-84.
14. Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, Abdel-Wahab O, Steensma DP, Galili N, et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2012;30:3376-82.
15. Abdel-Wahab O, Levine RL. Mutations of epigenetic modifiers in the pathogenesis and therapy of acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121:3563-72.
16. Kwok B, Hall JM, Witte JS, Xu Y, Reddy P, Lin K, et al. MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance. *Blood*. 2015;126(21):2355-61.
17. Cervera J, Such E, Valencia A, Ibañez M, Luna I, Gómez I, et al. Contribución de las nuevas técnicas de análisis genéticos al conocimiento de la patogénesis de los Síndromes Mielodisplásicos. *Haematologica/edición española*. 2010;95 (extra1):285-90.
18. Visconte V, Rogers HJ, Singh J, Barnard J, Bupathi M, Trainor F, et al. *SF3B1* haploinsufficiency leads to formation of ring sideroblasts in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(16):3173-86.
19. Nikpour M, Pellagatti A, Liu A, Karimi M, Malcovati L, Gogvadze V, et al. Gene expression profiling of erythroblasts from refractory anaemia with ring sideroblasts (RARS) and effects of G-CSF. *Br J Haematol*. 2010;149(6):844-54.
20. Boulton J, Pellagatti A, MacKenzie ANJ, Wainscot JS. Advances in the 5q syndrome. *Blood*. 2010;116(26):5803-11.
21. Jädersten M, Saft L, Smith A, Kulasekararaj A, Pomplun S, Göhring G, et al. TP53 Mutations in low-risk Myelodysplastic Syndromes with del(5q) predict disease progression. *J Clin Oncol*. 2011;29:1971-79.

22. Starczynowski DT, Kuchenbauer F, Argiropoulos B, Sung S, Morin R, Muranyi A, et al. Identification of miR-145 and miR-146a as mediators of the 5q- syndrome phenotype. *Nature Medicine*. 2010;16(1):49-58.
23. Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia *Blood*. 2015;125(7):1083-90.
24. Damm F, Chesnais V, Nagata Y, Yoshida K, Scourzic L, Okuno Y, et al. BCOR and BCORL1 mutations in myelodysplastic syndromes and related disorders. *Blood*. 2013;122(18):3169-77.
25. Orfao A, Matarraz S, López A, Barreno S, Fernández C, Flores J, et al. Impacto de La citometría de flujo en el diagnóstico y pronóstico de los Síndromes mielodisplásicos. *Haematologica/edición español*. 2010;95(extra1):294-99.
26. Xu F, Guo J, Wu LY, He Q, Zhang Z, Chang CK, et al. Diagnostic application and clinical significance of FCM progress scoring system based on immunophenotyping in CD34+ blasts in myelodysplastic syndromes. *Cytometry B Clin Cytom*. 2013;84:267-78.
27. Burbury KL, Westerman DA. Role of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: diagnosis, classification, prognosis and response assessment. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:749-60.
28. Chung JW, Park CJ, Cha CH, Cho YU, Jang S, Chi HS, et al. A combination of CD15/CD10, CD64/CD33, CD16/CD13 or CD11b flow cytometric granulocyte panels is sensitive and specific for diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Ann Clin Lab Sci*. 2012;42:271-80.
29. Chopra A, Pati H, Mahapatra M, Mishra P, Seth T, Kumar S, et al. Flow cytometry in myelodysplastic syndrome: analysis of diagnostic utility using maturation pattern based and quantitative approaches. *Ann Hematol*. 2012;91:1351-62.
30. Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, Eidenschink-Brodersen L, Burbury K, Cremers E, et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS. *Leukemia*. 2014; 28:1793-98.
31. Greenberg PL, Cox C, Le Bau MM, Fenaux JM, Morel P, Sanz , et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88.
32. Lancet JE, Zhang L. Understanding the pathology of myelodysplastic syndrome to guide treatment CME. 2013. (citado: 29 de febrero 2016). *Medscape Education Pathology*. Disponible en: <http://www.medscape.org/viewarticle/804883>
33. Mishra A, Corrales-Yeppez M, Ali NI, Kharfan-Dabaja M, Padron E, Zhang L, et al. Validation of the revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2013;88(7):566-70.
34. Voso MT, Fenu S, Latagliata R, Buccisano E, Piciocchi A, Aloe-Spiriti MA, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database. *J Clin Oncol*. 2013;31(21):2671-7.

35. Stone RM. How I treat patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2009;113:6296-6303.
36. Santini V. Clinical Use of Erythropoietic Stimulating Agents in Myelodysplastic Syndromes. *Oncologist*. 2011;16(suppl 3):35-42.
37. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adés L, Cermak J, del Cañizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndrome in adult: recommendations from European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122(17):2943-64.
38. Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. Clinical relevance of anemia and transfusion iron overload in myelodysplastic syndromes. *Hematology*. 2008:166-75.
39. Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux J, Sekeres MA, Szer J, Platzbecker U, et al. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with myelodysplastic syndromes and thrombocytopenia. *Cancer*. 2014;120(12):1838-46.
40. Platzbecker U, Wong RS, Verma A, Abboud C, Araujo S, Chiou TJ, et al. Safety and tolerability of eltrombopag versus placebo for treatment of thrombocytopenia in patients with advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia: a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 1/2 trial. *Lancet Haematol*. 2015;2(10):e417-26. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00149-0.
41. Huzcschenreuter F, Monsef I, Kreuzer KA, Engert A, Skoetz N. Granulocyte and granulocyte-macrophage colony stimulating factor for newly diagnosed patients with myelodysplastic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 16;2:CD009310.
42. Krönke J, Fink EC, Hollenbach PW, MacBeth KJ, Hurst SN, Udeshi ND, et al. Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1a in del(5q) MDS. *Nature*. 2015;523:183-8
43. Passweg JR, Giagounis AA, Simcock M, Aul C, Dobbelsstein C, Stadler M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing n-thymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care-SAKK 33/99. *J Clin Oncol*. 2011;29(3):303-09.
44. García-Manero G, Jabbour E, Burthakur, Faderl S, Estrov Z, Yang H, et al. Randomized open-label phase II study of decitabine in patients with low or intermediate risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2013;31(20):2548-53. doi: 10.1200/JCO.2012.44.6823.
45. Grinblatt DL, Sekeres MA, Komrokji R, Swern A, Sullivan KA, Narang M. Patients with myelodysplastic syndrome treated with azacitidine in clinical practice the AVIDA registry. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(4):887-95.
46. Bernal T, Martínez-Cambor P, Sánchez-García J, Sanz G. Effectiveness of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes in daily practice: the authors' reply. *Leukemia*. 2016 Mar;30(3):740-1. doi: 10.1038/leu.2015.339.
47. Fraison JB, Mekinian A, Grignano E, Kahn JE, Arlet JB, Decaux O, et al. Efficacy of Azacitidine in autoimmune and inflammatory disorders associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Res*. 2016 Feb 20;43:13-17.

48. Devillier R, Bramanti S, Fürst S, Sarina B, El-Cheikh J, Crocchiolo R, et al. T-replete haploidentical allogeneic transplantation using post-transplantation cyclophosphamide in advanced AML and myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant.* 2016 Feb;51(2):194-8. doi: 10.1038/bmt.2015.270.
49. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic Myelomonocytic Leukemia: Focus on Clinical Practice. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(2):259-72.
50. Duong, Jaglal MV, Zhang L, Kalec V, Lancet JE, Komrokjib RS, et al. Phase II pilot study of oral dasatinib in patients with higher-risk myelodysplastic syndrome (MDS) who failed conventional therapy. *Leukemia Res.* 2013;37:300-4.
51. Komrokji RS, Raza A, Lancet JC, Ren C, Taft D, Maniar M, et al. Phase I clinical trial of oral Rigosertib in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2013;162(4):517-24.
52. Komrokji RS, Padron E, Yu D, Fulp WJ, Rodríguez Y, Tinsley S, et al. Phase II clinical study of erlotinib for treatment of myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 2014;89(8):809-12
53. Chamseddine AN, Jabbour E, Kantarjian HM, Bohannon ZS, Garcia-Manero G. Unraveling Myelodysplastic Syndromes: Current Knowledge and Future Directions. *Curr Oncol Rep.* 2016 Jan;18(1):4. doi: 10.1007/s11912-015-0489.
54. Kiyoi H. Overview: A New Era of Cancer Genome in Myeloid Malignancies. *Oncology.* 2015;89 (Suppl 1):1-3.

Recibido: abril 4, 2016.

Aceptado: junio 17, 2016.

Dra. Norma D Fernández Delgado. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Email: rchematologia@infomed.sld.cu