



La citogenética de los síndromes mielodisplásicos y su impacto como factor pronóstico

César Borjas-Gutiérrez,^a Martín Daniel Domínguez-Cruz,^a Juan Ramón González-García^a

Cytogenetics of myelodysplastic syndromes and its impact as prognostic factor

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a group of disorders of the hematopoietic stem cell. They are characterized by cytopenia(s), dysplasia of one or more cell lines, ineffective hematopoiesis, and an increased risk for developing acute myelogenous leukemia. The classification of MDS has been complicated due to the great heterogeneity in clinical phenotype as well as in the morphological and cytogenetic characteristics. The prognostic value of cytogenetic abnormalities in MDS has been analyzed in multicenter studies. This approach raised the development of the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R), which analyzes five prognostic variables, among which the cytogenetic study stands out. According to the cytogenetic findings, a classification of MDS in five subgroups was developed. Knowledge of the cytogenetic abnormalities has led to the study of genes involved in various chromosomal rearrangements. Moreover, DNA sequencing has helped to identify mutations in approximately 50 genes related to signal transduction, DNA methylation, transcriptional regulation, and RNA splicing. Therefore, the cytogenetic study should be used to improve the classification and therapeutic management of MDS. This approach will be an essential tool for the development of targeted therapy protocols.

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de alteraciones que involucran a las células madre hematopoyéticas, caracterizadas por citopenia(s), displasia en una o más líneas celulares, hematopoyesis ineficaz y riesgo mayor para desarrollar leucemia aguda mieloblástica. Su clasificación es complicada debido a la heterogeneidad citogenética que condiciona un fenotipo morfológico y clínico también variable. El valor pronóstico de las alteraciones citogenéticas ha sido analizado en estudios multicéntricos y culminó con el desarrollo del Sistema Internacional Revisado de Puntaje Pronóstico (IPSS-R), que analiza cinco variables pronósticas, entre las que destaca el estudio citogenético. Este estudio ha identificado cinco categorías con valor pronóstico: muy bueno, bueno, intermedio, malo y muy malo. El conocimiento de tales alteraciones ha conducido al estudio de genes involucrados en los distintos arreglos cromosómicos, habiendo identificado mutaciones en cerca de 50 genes, mismos que están relacionados con la transducción de señales, la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN), la regulación de la transcripción y con el proceso de corte y empalme del ARN. Actualmente el estudio citogenético es el estándar de oro para el correcto estudio y clasificación de los SMD.

Keywords

Cytogenetics
Mutation
Genetic translocation
DNA
Myelodysplastic syndromes

Palabras clave

Citogenética
Mutación
Translocación genética
ADN
Síndromes mielodisplásicos

^aDivisión de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: César Borjas-Gutiérrez
Correo electrónico: medinhemato@hotmail.com

Recibido: 09/05/2016

Aceptado: 23/05/2016

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de enfermedades de origen clonal de la célula madre hematopoyética. Estas células se caracterizan por tener un tiempo de vida más corto debido a un incremento en la apoptosis, lo que contribuye al desarrollo de citopenia(s), a displasia en una o más líneas celulares y a un riesgo mayor para desarrollar leucemia aguda mieloblástica (LAM).^{1,2}

Los SMD tienen una frecuencia en la población de 3 a 5 por cada 100 000 individuos. Sin embargo, en personas de edad avanzada (mayores de 70 años), la incidencia aumenta hasta cerca de 50 por 100 000 habitantes e incrementa aún más conforme avanza la edad. Es más frecuente en varones de edad avanzada y en personas con historia de exposición a terapia citotóxica. Solo el 10% de los pacientes tienen una edad menor de 50 años; sin embargo, hay países en donde se observa con frecuencia progresiva en población cada vez más joven, situación que seguramente está relacionada con la exposición a agentes mielotóxicos.^{3,4,5,6} En Europa se registran aproximadamente 25 000 casos nuevos cada año,⁷ los que pueden aparecer *de novo*, o bien, ser secundarios a tratamiento antineoplásico o a exposición a agentes químicos con potencial mielotóxico.²

Aspectos clínicos

La mayoría de los pacientes desarrollan sintomatología relacionada con las citopenias y anemia. También se presentan, aunque con menos frecuencia, neutropenia y trombocitopenia aisladas. Las citopenias generalmente corresponden al linaje displásico. Es muy poco frecuente observar organomegalia.^{1,8,9}

Clasificación

La clasificación de los SMD ha resultado compleja debido a la heterogeneidad clínica y morfológica que condicionan las citopenias. Se han desarrollado una serie de sistemas de clasificación de los SMD cuya finalidad ha sido determinar el riesgo de progresión hacia una leucemia aguda mieloblástica (LAM) y la sobrevida general.¹⁰ De esta forma la clasificación franco-americana-británica categorizó a los pacientes en cinco grupos: anemia refractaria (< 5% de blastos en médula ósea), anemia refractaria con sideroblastos en anillo (< 5% de blastos en médula ósea), anemia refractaria con exceso de blastos (AREB, entre 5 y 20% de blastos en médula ósea), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T, entre 21 y 30% de blastos en médula ósea) y leucemia mielomonocítica crónica (> 1000 monocitos en san-

gre periférica y entre 5 y 20% de blastos en médula ósea).¹¹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó en 2008 algunas modificaciones a la clasificación con base en lo que actualmente se conoce sobre el comportamiento clínico de este grupo de enfermedades (cuadro I).¹²

La presencia de citopenia(s) en ausencia de displasia no debe ser interpretada como SMD. Sin embargo, se puede hacer diagnóstico presuntivo de SMD en ausencia de displasia si están presentes algunas anomalías citogenéticas presuntivas de SMD. Las citopenias persistentes sin displasia y sin una de las anomalías citogenéticas específicas consideradas como presuntivas de SMD deberían ser interpretadas como una entidad conocida como *citopenia idiopática de significado indeterminado*.^{12,13}

El desarrollo de esta clasificación, así como de las escalas de puntuación del valor pronóstico ha resultado particularmente difícil debido en parte a la gran heterogeneidad de los SMD, lo cual es consecuencia de la gran diversidad de alteraciones genéticas de este grupo de padecimientos.¹⁴

Alteraciones citogenéticas y su valor pronóstico

En contraste con otras enfermedades hematológicas malignas, en las que algunos arreglos cromosómicos constituyen alteraciones genéticas específicas de la enfermedad, en los SMD hay una gran variabilidad de anomalías citogenéticas asociadas, lo que ocasiona un fenotipo clínico heterogéneo y dificulta no solo la categorización del pronóstico sino también la elección del tratamiento.¹⁴

Debido a esta situación, se determinó que el valor pronóstico de las alteraciones cromosómicas en los SMD solo puede verse fortalecido por estudios multicéntricos que incluyan un número elevado de pacientes. El primer informe que valoró el estudio citogenético en pacientes con SMD a gran escala, y que incluyó a más de 100 pacientes, fue publicado hace más de 30 años.¹⁵

El esfuerzo del Grupo Internacional de Trabajo para la Evaluación de Riesgo en SMD culminó en 1997 con el establecimiento del Sistema de Puntaje Pronóstico Internacional en SMD (IPSS, por sus siglas en inglés). Este sistema se sustentó en el análisis de 816 pacientes con SMD *de novo*, de los cuales 327 tuvieron cariotipo anormal, y aportó información importante para la categorización de riesgo pronóstico. Poco después se estableció el Sistema de Puntaje Pronóstico de la OMS. Ambos sistemas se basaron en el porcentaje de blastos en la médula ósea, en la pre-

Cuadro I Clasificación de los SMD revisada por la OMS (modificado de Vardiman *et al.* 2009)¹²

Subtipo de SMD	Sangre periférica	Médula ósea
Citopenia refractaria con displasia de una línea, por ejemplo: anemia refractaria (AR), neutropenia refractaria (NR), trombocitopenia refractaria (TR)	Sin blastos, con citopenia única o bicitopenia	<input type="checkbox"/> Displasia de una línea \geq 10% de células en una línea mieloide <input type="checkbox"/> Menos de 5% de blastos <input type="checkbox"/> Menos de 15% de sideroblastos en anillo
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA)	Anemia, sin blastos	<input type="checkbox"/> 15% o más de precursores eritroides son sideroblastos en anillo <input type="checkbox"/> Solo displasia eritroide <input type="checkbox"/> Menos de 5% de blastos
Citopenia refractaria con displasia multilinea (ARDM)	<input type="checkbox"/> Sin blastos o con pocos (< 1%) <input type="checkbox"/> Sin cuerpos de Auer <input type="checkbox"/> Monocitos < $1 \times 10^9/L$	<input type="checkbox"/> Displasia en más del 10% de las células en más de dos líneas celulares mieloides <input type="checkbox"/> < 5% blastos en médula ósea <input type="checkbox"/> Sin cuerpos de Auer <input type="checkbox"/> \pm 15% de sideroblastos en anillo
Anemia refractaria con exceso de blastos-1 (AREB-1)	Citopenia(s) <input type="checkbox"/> Menos de 5% de blastos <input type="checkbox"/> Sin cuerpos de Auer <input type="checkbox"/> < $1 \times 10^9/L$ de monocitos	<input type="checkbox"/> Displasia de una línea o multilinea <input type="checkbox"/> Entre 5 y 9% de blastos <input type="checkbox"/> Sin cuerpos de Auer
Anemia refractaria con exceso de blastos-2 (AREB-2)	Citopenia(s) <input type="checkbox"/> Entre 5 y 19% de blastos <input type="checkbox"/> Cuerpos de Auer <input type="checkbox"/> Menos de $1 \times 10^9/L$ de monocitos	<input type="checkbox"/> Displasia de una línea o multilinea <input type="checkbox"/> Entre 10 y 19% de blastos <input type="checkbox"/> Con cuerpos de Auer
Síndrome mielodisplásico no clasificable	Citopenias(s) Menos de 1% de blastos	<input type="checkbox"/> Displasia inequívoca en menos de 10% de una o más líneas mieloides, acompañada de alteración citogenética presuntiva de SMD <input type="checkbox"/> Menos de 5% de blastos
SMD asociado con del(5q) aislada	<input type="checkbox"/> Anemia <input type="checkbox"/> Cuenta de plaquetas normal o aumentada <input type="checkbox"/> Sin blastos o con muy pocos (< 1%)	<input type="checkbox"/> Megacariocitos normales o incrementados con núcleo hipolobulado <input type="checkbox"/> Menos de 5% de blastos <input type="checkbox"/> Del(5q) aislada <input type="checkbox"/> Sin bastones de Auer

SMD = síndromes mielodisplásicos; OMS = Organización Mundial de la Salud

sencia de citopenias y en los hallazgos citogenéticos. De esta forma, los grupos de riesgo citogenético en el sistema IPSS se definieron como: riesgo bajo, con una mediana de supervivencia de 54 meses (cariotipo normal, pérdida aislada del cromosoma Y, del(5q), y del (20q); riesgo alto, con una mediana de supervivencia de 11 meses (cariotipo complejo con \geq 3 alteraciones citogenéticas o alguna anomalía en el cromosoma 7); y riesgo intermedio, con una mediana de supervivencia de 31 meses (todas las alteraciones que no pertenecieron a los riesgos bajo y alto).^{16,17}

Posteriormente, el estudio del Grupo Cooperativo Español, con un análisis de un número mayor de pacientes, mostró la existencia de anomalías cromosómicas en 500 de 968 pacientes analizados.¹⁸

El perfil genético característico en los SMD muestra predominio por las anomalías cromosómicas no balanceadas. La pérdida o ganancia de material

genético puede también ser resultado de translocaciones no balanceadas que son frecuentemente observadas en SMD con múltiples anomalías.¹⁴

En general, es acertado asumir que un mecanismo molecular importante en el desarrollo de los SMD es la pérdida o inactivación de genes supresores de tumor (GST), mientras que la activación de oncogenes es menos evidente en la mielodisplasia. En contraste a lo que ocurre en las leucemias agudas primarias, las anomalías estructurales balanceadas del tipo de las translocaciones e inversiones son menos frecuentes en los SMD.¹⁴

El conocimiento acerca de las distintas alteraciones citogenéticas se ha limitado principalmente a las más frecuentes, por ejemplo; -5, 5q-, -7, 7q-, +8, 20q-, -Y; sin embargo, las alteraciones cromosómicas consideradas como raras se presentan en un porcentaje importante de pacientes. Esto se demuestra en algunos

estudios multicéntricos, como el del grupo de estudio alemán-austriaco, en el que se analizaron un número grande de enfermos ($n = 2072$), en quienes se encontraron hasta 684 alteraciones citogenéticas diferentes en 52.3% de los pacientes ($n = 1084$), los cuales mostraron un estudio citogenético anormal. En este grupo de pacientes, las alteraciones raras se encontraron en menos del 2%.^{10,14,19}

La clasificación citogenética resulta complicada debido a que las anomalías cromosómicas pueden presentarse aisladas, o bien agrupándose con otras; por ejemplo, el grupo de estudio alemán-austriaco formó tres grupos con las 21 anomalías citogenéticas encontradas con mayor frecuencia (ver cuadro I de Hasse, 2008).¹⁴ Los hallazgos citogenéticos mencionados fueron clasificados por este grupo de estudio en cuatro subgrupos citogenéticos con diferente pronóstico: el grupo de bajo riesgo (73%), con 14 alteraciones citogenéticas distintas y una mediana de supervivencia de 55 meses; el grupo intermedio se dividió en I y II (15.5% ambos), con ocho alteraciones citogenéticas y una mediana de supervivencia de 29 y 15 meses, respectivamente; y el grupo de alto riesgo (11.5%) con una mediana de supervivencia de 8 meses.^{14,20}

En la base de datos de Mitelman se tienen registrados 4142 pacientes con SMD. Las alteraciones

citogenéticas más frecuentes en esta base de datos corresponden a aneuploidías de los cromosomas 5, 7, 8 y 17, así como alteraciones estructurales en 5q, 20q y 7q (cuadro II).²¹

El mejoramiento de las condiciones de cultivo celular, junto con el uso de factores de crecimiento mieloide y el perfeccionamiento de las técnicas de bandedo cromosómico han contribuido ostensiblemente en incrementar la detección de alteraciones citogenéticas. Debido a ello, la proporción de casos detectados con anomalías citogenéticas se ha incrementado de menos de 40% en los primeros estudios a más de 50% en los informes recientes. Es por ello que hoy una tasa de alteraciones de 50% puede ser considerada como un estándar internacional en los SMD *de novo* y 80% en los SMD secundarios.^{10,18,22,23}

Por otro lado, en un intento de perfeccionar los factores que ayudan a establecer un pronóstico en los SMD, la OMS evaluó la relación existente entre la severidad de la anemia y la supervivencia general, y encontró que los valores de hemoglobina inferiores a 9 g/dL en hombres y de 8 g/dL en mujeres fueron relevantes como factor pronóstico independiente en la supervivencia general y un elevado riesgo de muerte no relacionada con leucemia. Es decir, este umbral de hemoglobina mostró ser importante en la evaluación pronóstica de los SMD, así como lo es la dependencia transfusional de concentrados eritrocitarios.²⁴

El modelo pronóstico IPSS fue el estándar para determinar el pronóstico en el SMD y, de hecho, fue clave en la elaboración de recomendaciones en algunas guías clínicas, por ejemplo, la *European LeukemiaNet* (ELN) y la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN); además, ha sido utilizado en múltiples ensayos clínicos que culminaron en la aprobación de algunas modalidades terapéuticas en SMD.^{5,7,19,25}

Sin embargo, el modelo IPSS tiene algunas desventajas; por ejemplo, tiende a ser dicotómico en las citopenias, al considerar solo su presencia y no su severidad. De esta forma, si no hay un exceso de blastos en la médula ósea o un cariotipo adverso se subestima el riesgo de la enfermedad.^{12,25}

Resulta evidente entonces que las modificaciones realizadas a los factores pronósticos iniciales del modelo IPSS (desde que fue publicado en 1997) y la adición de nuevos parámetros han contribuido al perfeccionamiento de los sistemas de clasificación.¹² Además, algunos estudios han informado que hay nuevas agrupaciones de alteraciones citogenéticas con importante valor pronóstico, las cuales mejoran las mencionadas en el modelo IPSS.²⁰

Debido a las modificaciones mencionadas en los diversos estudios, el Grupo Internacional de Trabajo para el pronóstico en MDS (GIT-PM), en un intento de perfeccionar el modelo IPSS, examinó el impacto

Cuadro II Incidencia de las anomalías cromosómicas más frecuentemente encontradas en 4142 pacientes con SMD registrados en la base de datos de Mitelman (<http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>)

Anormalidad cromosómica	Total	Como anomalía única
del(5q)	1036	505
-7	786	286
+8	724	347
+1	553	213
del(20q)	370	212
-5	291	10
del(7q)	264	78
-17	203	0
-Y	185	77
+21	166	33
-20	142	2
-13	120	4
-12	98	1
+11	86	29
i(17q)	41	28
del(17p)	40	9
-18	8	0
+19	77	14

SMD = síndromes mielodisplásicos

pronóstico de las nuevas variables clínicas y citogenéticas y formó una gran base de datos de pacientes con SMD de múltiples instituciones internacionales. A este modelo pronóstico le llamaron IPSS Revisado (IPSS-R).¹⁹

La gran base de datos incluyó a 7012 pacientes con SMD primario de 11 países distintos. En este grupo, la mediana de edad fue de 71 años y la mayoría (77%) tuvo más de 60 años. En general, se encontró que cuatro variables tienen importancia pronóstica: la gravedad de las citopenias, el nivel de hemoglobina (< 8 , $8 < 10$, $y \geq 10$ g/dL), el nivel de plaquetas (< 50 , $50-100$, $y \geq 100$ X 10⁹/L) y la cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) (< 0.8 frente a ≥ 0.8 X 10⁹/L).^{5,19,20,26}

Además, se hicieron cambios relevantes en relación con el porcentaje de blastos en la médula ósea con respecto al modelo IPSS, ya que los pacientes que mostraron porcentajes de blastos de $0 \leq 2\%$, frente a $2 < 5\%$ mostraron una diferencia importante tanto en la sobrevida general como en la evolución hacia leucemia aguda mieloblástica (LAM) y obtuvieron una proporción de riesgo de 1.4 para la sobrevida general y de 2.4 para la evolución hacia LAM. Por otro lado, no se encontró diferencia en el riesgo entre el porcentaje de blastos $> 10 \leq 20\%$ frente a $> 10 \leq 30\%$ con respecto a la sobrevida general y a la evolución hacia LAM.^{19,20,24,26}

El número elevado de pacientes analizados ($n = 7012$) en la gran base de datos del GIT-PM permitió la identificación de más subtipos citogenéticos, los cuales fueron clasificados de acuerdo con la elevada correlación mostrada entre la proporción de riesgo y la sobrevida general/progresión hacia LAM, de tal manera que hoy es factible distinguir cinco categorías de alteraciones citogenéticas con implicación pronóstica bien definida: *muy buen pronóstico*, *buen pronóstico*, *pronóstico intermedio*, *mal pronóstico* y *muy mal pronóstico*, las cuales explicamos:¹⁹

- **Muy buen pronóstico:** incluye fundamentalmente la pérdida del cromosoma $-Y$, y la deleción de (11q); se presenta entre el 3 y el 4% de los pacientes, en quienes la sobrevida media es de 5.4 años.^{19,20}
- **Buen pronóstico:** está representado por el cariotipo normal o por las anormalidades del(5q), doble del(5q), del(12p) y del(20q). Esta categoría corresponde a la mayoría de pacientes (72%), en quienes la mediana de sobrevida general es de 4.8 años. El pronóstico favorable de un cariotipo normal ha sido confirmado por casi todos los grupos de estudio. De esta forma, contrario a lo que sucede en LAM, donde los pacientes con cariotipo normal tienen un resultado intermedio en la sobrevida general y el pronóstico es influenciado significativamente por alteraciones moleculares adicionales, un cariotipo

normal en los SMD está indiscutiblemente asociado a buen pronóstico.^{19,20}

- **Pronóstico intermedio:** antes del modelo IPSS-R, todas las anormalidades que no pertenecían al grupo de bajo riesgo, ni al de alto riesgo, fueron asignadas como de riesgo intermedio, no por los datos de sobrevida sino por definición.¹⁶ En el modelo IPSS-R esta categoría está conformada por del(7q), +8, +19, i(17q). A esta categoría corresponden el 13% de los pacientes y estos tienen una mediana de sobrevida general de 2.7 años.^{20,25,26}
- **Mal pronóstico:** hay un consenso en las publicaciones de citogenética de los SMD en cuanto a que la presencia de un cariotipo complejo (aquel con más de dos anormalidades cromosómicas) caracteriza a un subgrupo de pacientes con mal pronóstico. Pertenecen a esta categoría el 4% de pacientes con SMD y están representados por las siguientes alteraciones citogenéticas: -7 , $inv(3)/t(3q)/del(3q)$, incluyendo doble $-7/del(7q)$. La mediana de sobrevida general es de 1.5 años y la mediana de tiempo en que el 25% evoluciona hacia LAM es de 1.7 años.^{25,26}
- **Muy mal pronóstico:** se ha demostrado que en pacientes con SMD, la mediana de sobrevida se reduce significativamente cuando más de tres anormalidades citogenéticas están presentes, lo cual reduce la mediana de sobrevida de 17 meses en casos de tres anormalidades a menos de nueve meses en los casos con cuatro o más anormalidades.¹⁰ El 7% de pacientes con SMD corresponden a esta categoría pronóstica, en quienes es característico encontrar un cariotipo complejo con más de tres alteraciones citogenéticas. La sobrevida general es de 0.7 años, tiempo en que el 25% evoluciona hacia LAM.^{25,26}

La validez del modelo pronóstico IPSS-R ha quedado demostrada por algunos grupos de estudio, quienes han analizado de manera retrospectiva un número grande de enfermos (1088) y han encontrado que la mediana de sobrevida global corresponde con lo informado en las categorías de riesgo del IPSS-R; es decir, 90 meses para el grupo con pronóstico muy favorable, 54 meses para el de pronóstico favorable, 34 meses para el intermedio, 21 meses para el grupo con mal pronóstico y 12 meses para el grupo con muy mal pronóstico.²⁷

Como se ha observado, aun en los sistemas de puntuación pronóstica más recientes (como el IPSS-R) el estudio citogenético juega un papel decisivo para la asignación del pronóstico en los SMD.^{17,19,25}

Puntuación pronóstica

El análisis de las variables pronósticas mencionadas (citogenética, % de blastos en la médula ósea, la gra-

edad de las citopenias manifestada por hemoglobina, plaquetas y CAN) en un gran número de pacientes ($n = 7012$) permitió asignar un valor de puntuación pronóstica a cada una de las variables (cuadro III).^{19,25,26}

Mediante la combinación del valor pronóstico de las cinco variables mencionadas, se determinaron las categorías de riesgo pronóstico en el modelo IPSS-R, y de esta forma fue posible distinguir cinco categorías bien definidas para la sobrevida general y para progresión hacia LAM, tomando como base un rango de edad de 70 años, el que corresponde a la mediana de edad del grupo de pacientes analizados por el GIT-PM (cuadro IV). Por esta razón es necesario ajustar la edad con la puntuación de riesgo y esto se realiza aplicando la siguiente fórmula:

$$(años - 70) \times [0.05 - (puntuación \text{ de riesgo IPSS-R} \times 0.005)]$$

El valor resultante se agrega al resultado que se obtuvo en la suma de las cinco variables principales.^{19,25}

El número grande de pacientes analizados en el proyecto del GIT-PM que culminó con el desarrollo del modelo IPSS-R permitió, entre otros avances, asignar un valor pronóstico a las alteraciones citogenéticas consideradas como raras (cinco subgrupos citogenéticos frente a tres en IPSS), las que hubiesen sido asignadas por exclusión a subcategorías citogenéticas que no reflejan su peso en el pronóstico. Esto incrementa el poder discriminatorio del riesgo pronóstico de las alteraciones citogenéticas en los SMD al momento del diagnóstico.^{25,26} Adicionalmente, la importancia de las alteraciones citogenéticas en los SMD radica también en que algunos genes importantes para la fisiopatología de este grupo de enfermedades pueden estar involucrados en los distintos arreglos cromosómicos mencionados.⁹

Genes y síndromes mielodisplásicos

La información que proporciona el estudio citogenético es muy relevante, aunque, como se ha mencionado, es factible encontrar una alteración de esta naturaleza en aproximadamente 50% de los pacientes. Sin embargo, por este método no pueden identificarse deleciones submicroscópicas, mutaciones génicas ni cambios epigenéticos.^{9,28} Para ello, algunos grupos de estudio han utilizado otros métodos, como el análisis en el número de copias en todo el genoma, los perfiles de expresión génica, entre otros. Si bien estas metodologías son altamente sensibles, tienen limitaciones técnicas notorias y no es posible utilizarlos rutinariamente, esto debido a su complejidad y a su poca accesibilidad clínica.^{9,25} No obstante, la tecnología de secuenciación de la siguiente generación del ADN ha ayudado a establecer la relación entre las alteraciones citogenéticas y las moleculares en los SMD. Existen estudios en los que habiendo secuenciado más de 100 genes, se han encontrado mutaciones recurrentes en aproximadamente 47 genes.^{25,29}

En series más recientes se encontró que el 89.5% de pacientes (845 de 944) tuvieron al menos una mutación (media de 3 por paciente). Los genes mutados en más de 10% de los casos fueron *TET2*, *SF3B1*, *ASXL1*, *SRSF2*, *DNMT3A* y *RUNX1*.³⁰ Estos resultados son consistentes con otros estudios en los que el proceso alterado de corte y empalme del ARN asociado a mutaciones del gen *SF3B1* fue el más frecuentemente encontrado (24%), seguido de mutaciones en *TET2* (22%) y *SRSF2* (14%).^{29,31}

La mayoría de las mutaciones somáticas recurrentes en SMD encontradas por secuenciación están implicadas en la transducción de señales (*NRAS*, *CBL*, *JAK2*, *SETBP1*), en la metilación del ADN (*DNMT3A*, *TET2*, *IDH1/2*), en la regulación de la transcripción (*TP53*, *EVII*, *RUNX1*, *GATA2*), en la modificación

Cuadro III Valores de puntuación pronóstica en el modelo IPSS-R (modificado de Greenberg et al. 2012)¹⁹

Puntuación	Citogenética	Blastos MO (%)	Hb (g/dL)	Plaquetas (X10 ⁹ /l)	CAN (X10 ⁹ /l)
0	Muy bueno	≤ 2	≥ 10	≥ 100	≥ 0.8
0.5	-	-	-	50-100	< 0.8
1	Bueno	> 2- < 5	8-10	< 50	-
1.5	-	-	< 8	-	-
2	Intermedio	5-10	-	-	-
3	Malo	> 10	-	-	-
4	Muy Malo	-	-	-	-

- = no se aplica; MO = médula ósea; Hb = hemoglobina; CAN = cuenta absoluta de neutrófilos

Cuadro IV Categorías de riesgo pronóstico y evolución clínica analizadas por el GIT-PM (modificado de Greenberg et al. 2012)¹⁹

Categoría de riesgo	Muy bajo	Bajo	Intermedio	Alto	Muy alto
Puntuación de riesgo	≤ 1.5	> 1.5-3	> 3-4.5	> 4.5-6	> 6
Sobrevida general (en años)	8.8	5.3	3.0	1.6	0.8
Mediana para que 25% evolucione a LAM (años)	NA	10.8	3.2	1.4	0.73

NA = no alcanzado

de la cromatina (*EZH2*, *ASXL1*) y en el proceso de corte y empalme del ARN (*SF3B1*, *U2AF1*, *SRSF2* y *ZRSR2*).^{26,29,30,31}

El grupo de genes mencionados tiene un patrón complejo de asociación entre ellos, es decir, muchas de estas mutaciones son compartidas, pues forman pares o grupos de mutaciones que influyen en el fenotipo morfológico y clínico de todo el espectro de los SMD, de la leucemia mielomonocítica crónica y de la LAM. Los patrones de asociación mencionados sugieren que puede haber interacciones epistáticas que involucran componentes de la maquinaria del *spliceosoma* (complejo que realiza el corte y empalme del ARN) y modificadores epigenéticos (como las enzimas ADN-metiladas). De hecho, las mutaciones en los genes *RUNX1*, *TP53*, y *NRAS* estuvieron más fuertemente asociadas con trombocitopenia grave y con una mayor proporción de blastos en la médula ósea. Además, mutaciones en el gen *TP53* se han asociado con cariotipos complejos y con monosomías. En general, las mutaciones de *TP53*, *EZH2*, *ETV6*, *RUNX1*, *DNMT3A* y *ASXL1* están asociadas a grupos de mayor riesgo o a grupos expuestos a agentes mielotóxicos y predicen una disminución de supervivencia global en los modelos multivariados.^{25,26,29,30}

Conclusión

En contraste con lo que ocurre en la leucemia mieloide crónica, en la que la formación del gen de fusión *BCR/ABL1* constituye la base genética de la enfermedad, los SMD muestran una gran complejidad genética, hecho que condiciona una gran heterogeneidad morfológica, biológica y clínica. Los diversos sistemas de clasificación desarrollados para los SMD han tenido como objetivo determinar la supervivencia general, así como el riesgo de progresión hacia LAM. La citogenética ha sido piedra angular en la elaboración de los distintos sistemas internacionales de puntuación del valor pronóstico, como es el caso del IPSS en 1997, el cual constó de tres subgrupos citogenéticos con relevancia en el pronóstico. El mejoramiento de las condiciones

de cultivo y el perfeccionamiento de las técnicas de bandedo cromosómico han facilitado el reconocimiento de un número mayor de alteraciones citogenéticas, lo que ha ampliado su clasificación, máxime si se tiene en cuenta que muchas de estas son de baja frecuencia. Debido a ello y para categorizar las alteraciones citogenéticas de baja frecuencia fue necesario analizarlas en grandes grupos de pacientes. Es por ello que se formaron grupos cooperativos multicéntricos (como el Grupo de Estudio Alemán-Austriaco en SMD, el Grupo Cooperativo Español y el grupo formado por el Centro de Cáncer Anderson), lo que culminó con el establecimiento del IPSS-R en el 2012 por el GIT-PM, el cual contribuyó con mucho al reconocimiento y la asignación de más subgrupos citogenéticos (cinco frente a tres en el IPSS). También permitió asignar un valor pronóstico más acertado a las alteraciones citogenéticas de baja frecuencia.

La citogenética es una de las cinco variables con valor pronóstico que se evalúan en el modelo IPSS-R, por lo que es crucial para el diagnóstico genético de los SMD, además de que es un componente muy importante en la asignación de riesgo para su transformación en LAM y, desde luego, para el pronóstico de este grupo de enfermedades. Esto significa que una alteración citogenética compleja puede ser el resultado de una acumulación secuencial de anomalías cromosómicas en un proceso de múltiples pasos, situación muy sugestiva de inestabilidad genética, ya que pueden estar alterados los mecanismos de reparación de daño al ADN.³² Además, una proporción importante de enfermos con anomalías complejas tienen antecedentes de exposición a agentes mutágenos, como antraciclinas, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes alquilantes y radioterapia, entre otros.

Los conocimientos obtenidos de los análisis citogenéticos en los SMD dieron la pauta para el estudio de los genes que pueden estar involucrados en la génesis de los SMD. De tal manera que con la secuenciación del ADN se han identificado mutaciones en poco menos de 50 genes, de los cuales son más frecuentes los que están relacionados con el corte y empalme del ARN (*SF3B1*, *U2AF1*, *SRSF2* y *ZRSR2*) y los relacio-

nados con la metilación del ADN o la modificación de la cromatina (*TP53*, *EVII*, *RUNX1*, *GATA2*, *EZH2*, *ASXL1*). De hecho, hay una fuerte evidencia de que las mutaciones en los factores del proceso de corte y empalme del ARN ocurren temprano en el curso de la enfermedad.

Direcciones futuras

En su conjunto, la citogenética es el estándar de oro para el diagnóstico genético de los SMD, así como para su adecuada clasificación y la asignación de riesgo pronóstico. Las mutaciones en los genes que participan en el proceso de corte y empalme del ARN son la vía comúnmente mutada en los SMD. El progreso científ-

fico y la modificación del curso natural de la enfermedad en los SMD dependerá en gran parte de la habilidad para combinar los métodos diagnósticos ya establecidos con las nuevas técnicas desarrolladas, como el análisis de expresión de genes por microarreglos o por proteómica, el perfil de metilación, la secuenciación de nueva generación, etcétera. Esta situación pudiera conducir a un tratamiento altamente efectivo e individualizado, así como a la posibilidad de curación.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Brunning RD, Orazi A, Germing U, Le Beau MM, Porwit A, Baumann I, et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasma, overview. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, (eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008. pp. 88-93.
- Visconte V, Selleri C, Maciejewski JP, Tiu RV. Molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *Transl Med UniSa*. 2014;8:19-30. eCollection 2014.
- Germing U, Strupp C, Kuendgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, et al. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2004; 89(8):905-10.
- Germing U, Kobbe G, Haas R, Gattermann N. Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(46):783-90. doi: 10.3238/arztebl.2013.0783.
- Greenberg PL, Attar E, John M, Bennett JM, Bloomfield CD, Carlos M, et al. Myelodysplastic Syndromes: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(7):838-74.
- García-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2015 Update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2015;90(9):831-41. doi: 10.1002/ajh.24102
- Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European Leukemia Net. *Blood*. 2013;122(17):2943-64. doi: 10.1182/blood-2013-03-492884
- Verburg E, Achten R, Louw BJ, Brusselmans C, Delforge M, Boogaerts M, et al. A new disease categorization of low-grade myelodysplastic syndromes based on the expression of cytopenia and dysplasia in one versus more than one lineage improves on the WHO classification. *Leukemia*. 2007;21(4):668-77.
- Lukackova R, Gerykova Bujalkova M, Majerova L, Mladosievicova B. Molecular genetic methods in the diagnosis of myelodysplastic syndromes. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014;158(3):339-45. doi: 10.5507/bp.2013.084
- Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstocker M, Nosslinger 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.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982;51(2):189-99.
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, 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(5):937-51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- Wimazal F, Fonatsch C, Thalhammer R, Schwarzwinger I, Mullauer L, Sperr WR, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low risk MDS: the diagnostic interface. *Leuk Res*. 2007;31(11):1461-68. doi: 10.1016/j.leukres.2007.03.015
- Haase D. Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*. 2008;87(7):515-26. doi: 10.1007/s00277-008-0483-y.
- Knapp RH, Dewald GW, Pierre RV. Cytogenetic studies in 174 consecutive patients with preleukemic or myelodysplastic syndromes. *Mayo Clin Proc*. 1985;60(8):507-16.
- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88.
- Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3503-10.
- Solé F, Luno E, Sanzo C, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, et al. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968

- patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2005;90(9):1168-78.
19. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
 20. Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, Cervera J, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes and oligoblastic AML following MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):820-9. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6394.
 21. Earle VL, Ross F, Fisher A, Strike P, Berrington S, Chieccho L, et al. Haematopoietic growth factors significantly improve the mitotic index and chromosome quality in cytogenetic cultures of myeloid neoplasia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007;46(7):670-4.
 22. Mitelman F, Johansson B and Mertens F (Eds.). *Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer* (2016). Disponible en <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman> [Consultado el 24 de abril de 2016].
 23. De Souza DC, Fernandez C de S, Camargo A, Apa AG, da Costa ES, Bouzas LF, et al. Cytogenetic as an important tool for diagnosis and prognosis for patients with hypocellular primary myelodysplastic syndrome. *Biomed Res Int*. 2014;2014:542395. doi: 10.1155/2014/542395
 24. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtigal K, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011; 96(10):1433-40. doi: 10.3324/haematol.2011.044602.
 25. Bejar R. Clinical and genetic predictors of prognosis in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2014;99(6):956-64. doi: 10.3324/haematol.2013.085217
 26. Greenberg PL, Stone RM, Bejar R, Bennett JM, Bloomfield CD, Uma Borate, et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2015: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(3):261-72.
 27. Mishra A, Corrales-Yepe M, Ali NA, 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. doi: 10.1002/ajh.23454
 28. Visconte V, Selleri C, Maciejewski JP, Tiu RV. Molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *Transl Med UniSa*. 2014;8:19-30. eCollection 2014.
 29. 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. doi: 10.1182/blood-2013-08-518886
 30. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014;28(2):241-7. doi: 10.1038/leu.2013.336.
 31. Lindsley RC, Ebert BL. Molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *Annu Rev Pathol*. 2013;8(1):21-47. Doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132436
 32. Schoch C, Kern W, Kohlmann A, Hiddemann W, Schnittger S, Haferlach T. Acute myeloid leukemia with a complex aberrant karyotype is a distinct biological entity characterized by genomic imbalances and a specific gene expression profile. *Genes Chromosomes Cancer*. 2005;43(3):227-38.