



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

INP
CENTRO DE INFORMACION
DOCUMENTACION

**COMPORTAMIENTO CLINICO Y EPIDEMIOLOGICO DEL
SINDROME MIELODISPLASICO EN NIÑOS MEXICANOS
ATENDIDOS EN UNA INSTITUCION DE 3ER NIVEL**

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA
DRA. MARTA JULIA LOPEZ RUANO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGIA PEDIATRICA



MEXICO, D. F.

2001

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**COMPORTAMIENTO CLINICO Y EPIDEMIOLOGICO DEL
SÍNDROME MIELODISPLÁSICO EN NIÑOS MEXICANOS
ATENDIDOS EN UNA INSTITUCIÓN DE 3ER. NIVEL**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PRESENTA**

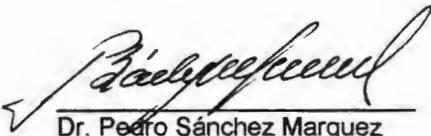
DRA. MARTA JULIA LOPEZ RUANO

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

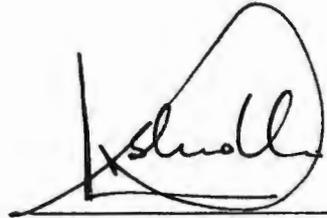
MEXICO, D.F.

2001

**COMPORTAMIENTO CLINICO Y EPIDEMIOLOGICO DEL SÍNDROME
MIELODISPLÁSICO EN NIÑOS MEXICANOS ATENDIDOS EN UNA
INSTITUCIÓN DE 3ER. NIVEL**



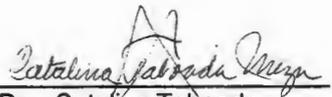
Dr. Pedro Sánchez Marquez
Director de Enseñanza



Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe Departamento de Pre y
Posgrado



Dr. Rogelio Paredes Aguilera
Profesor Titular del curso
Tutor del trabajo de Investigación



Dra. Catalina Taboada
Cotutor del trabajo de
Investigación



Dra. Norma López Santiago
Cotutor del trabajo de investigación

INDICE

Resumen	1
Abstract	2
Antecedentes	3
Justificación	9
Objetivos	9
Hipótesis	9
Clasificación de la Investigación	10
Material y métodos	10
Población objetivo	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Metodología	
Definiciones operacionales	
Análisis estadístico	14
Resultados	15
Discusión	22
Conclusiones	23
Referencias bibliográficas	24
Anexos	29

Comportamiento clínico y epidemiológico del Síndrome Mielodisplásico en niños mexicanos atendidos en una Institución de 3er. Nivel

Dra. Marta Julia López Ruano, Dr. Rogelio Paredes Aguilera, Dra. Catalina Taboada, Dra. Norma López Santiago

El síndrome mielodisplásico (SMD) es un grupo heterogéneo de desórdenes clonales de las células totipotenciales hematopoyéticas que ocurren generalmente en adultos, siendo raros en niños, ya que las características clínicas y la nomenclatura son confusas. Se han asociado una serie de condiciones genéticas y padecimientos hereditarios como factores predisponentes del SMD, cuya relación es incierta. Realizamos un estudio retrospectivo de un período de 10 años encontrando 14 pacientes con diagnóstico de SMD de acuerdo a la clasificación del Grupo Franco-Americano-Británico (FAB) analizando las características clínicas, hallazgos morfológicos, citogenéticos y demográficos. De estos pacientes, encontramos 6 casos (43%) con Anemia Refractaria (AR), 3 casos (21%) con Anemia Refractaria con Anillos Sideroblásticos (ARAS), 4 casos (28.5%) con Anemia Refractaria con Exceso de Blastos (AREB) y 1 paciente (7%) con Anemia Refractaria con Exceso de Blastos en transformación (AREB-t). La edad media de presentación fue de 48 meses. El cuadro clínico se caracterizó por anemia en el 100% de los pacientes y hepatomegalia en el 43%, siendo más común en la AR. Un 64% de los casos presentó trombocitopenia desde leve hasta severa. Un 57% de los pacientes tenían afección de dos líneas celulares en sangre periférica. El 71% de los pacientes tuvieron alteración de 2 líneas celulares en médula ósea, siendo la más afectada la serie roja caracterizada por cambios diseritropoyéticos. Los hallazgos citogenéticos fueron múltiples y ninguno específico, 7/12 presentaron diversas alteraciones genéticas siendo la más frecuente hiperdiploidia (3/7). Cuatro de los catorce pacientes evolucionaron a leucemia aguda, todos de estirpe mieloide, dos de esos casos correspondieron a ARAS. La literatura del síndrome mielodisplásico en niños ha empezado a tomar auge e importancia recientemente, por lo que será necesario analizar un mayor número de pacientes para determinar el curso natural de la enfermedad, el comportamiento epidemiológico, así como la eficacia de la diversidad de programas terapéuticos.

Palabras claves: SMD, infancia, epidemiología

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME IN MEXICAN CHILDREN ATTENDING IN A SINGLE INSTITUTION

Marta Julia Lopez-Ruano MD., Rogelio Paredes-Aguilera MD., Catalina Taboada MD., Norma Lopez-Santiago MD.

The myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of clonal hematopoietic stem cell disorders occurring usually in adult and rarely in childhood, with overlapping clinical features and inconsistent nomenclature. Although a number of genetic conditions have been associated with MDS, the overall contribution of inherited predispositions is uncertain. We report a retrospective study examining clinical and morphological features, genetic associations, and demographics aspects in 14 children with MDS according to French-American-British Cooperative Group (FAB) criteria over a 10-year period. Of these patients: 6 cases (43%) of refractory anemia, 3 cases of refractory anemia with ring sideroblasts, 4 cases of refractory anemia with excess of blasts, and 1 case of refractory anemia with excess of blasts in transformation. The median age was 48 months. We found anemia in 100%, thrombocytopenia in 50% of the patients and hematomegaly in 43%, it was more common in RA. Cases were characterized by conspicuous cell atypias; 57% and 71% were two hemopoietic cell line affected in peripheral blood and bone marrow, respectively. The most affected was the erythroid line. The cytogenetic abnormalities were multiple and no specific. In four patients the disease evolved to acute leukemia, all of them the blasts had a morphological and cytochemical features of myeloblasts. The literature on MDS in children is still sparse and there is an obvious need for more studies designed to determine the incidence, clinical and laboratory characteristic, the natural course and the efficacy of contemporary treatment options.

Key Words: myelodysplastic syndrome, childhood, epidemiology

ANTECEDENTES

La terminología y clasificación del síndrome mielodisplásico (SMD), es relativamente nueva, el concepto de estos desórdenes data de hace más o menos cinco décadas. En la población adulta el SMD puede presentarse como una enfermedad primaria entre los 60 y 75 años (1,21,22,24,48). Según diversos reportes, que abarcan un período de 5 años la incidencia de la enfermedad oscila entre 1.3 a 4.1/100000/año con una edad entre los 50 a 69 años de edad, siendo más frecuente en el sexo masculino que en el femenino (48), Carli describe una incidencia de 291 nuevos casos en una población francesa de 0.5 millones de habitantes, en un estudio realizado durante 15 años, encontrando que la variedad Anemia Refractaria con exceso de blastos (AREB) fue la más común (26%), afectando más al sexo masculino, y a los pacientes menores de 60 años de edad (49).

El SMD puede ser primario o de novo o secundario. Se han mencionado como condiciones predisponentes del síndrome mielodisplásico primario, el Síndrome de Down, anemia de Fanconi, neurofibromatosis tipo 1, Síndrome de Shwachman, Síndrome de Bloom. El SMD secundario se ha reportado posterior a radioterapia o quimioterapia aplicada a procesos malignos. Los agentes alquilantes en combinación con radioterapia son los que con mayor frecuencia se han asociado a cambios en la hematopoyesis, que se presentan generalmente después de 4 a 6 años de haber terminado el tratamiento de una enfermedad maligna; también se ha asociado a efectos tardíos del trasplante de médula ósea. El papel que representan los factores ambientales y el uso de pesticidas es aún desconocido. (1,4,7,10,13,19,21,22,30,45).

En cuanto a la fisiopatología de la enfermedad no se han definido con claridad los mecanismos que desencadenan una hematopoyesis ineficaz. Algunos investigadores han descrito un fenómeno de apoptosis prematura en las células de la médula ósea como causa de las alteraciones que se observan en SMD. Otros estudios realizados por medio de isoenzimas o restricción de fragmentos de gran polimorfismo han demostrado que existen clones malignos o premalignos de las células madre a nivel de médula ósea (MO) que se caracterizan por defectos

en la maduración y proliferación celular acelerada, no controlada (1,4,6,9,10,13,17,22,27, 28,29,43,44).

Las anomalías citogenéticas son características asociadas al SMD y se han descrito alteraciones tanto numéricas como estructurales. Las más frecuentes involucran a los cromosomas 5, 7, 11, 12 y 20. La incidencia de anomalías en el SMD secundario es más alta y compleja y las que más frecuentemente se asocian son alteraciones en los cromosomas 5 y 7. Es importante mencionar que las alteraciones no son patognomónicas y que frecuentemente varían en un mismo paciente en el curso de la enfermedad. (6,8,9,14,15,16,21,22,28,29,41,42) Dentro de las anomalías que se presentan a nivel de sangre periférica se encuentran: anemia, la cual se presenta en un 80% de los casos al momento del diagnóstico con una concentración de hemoglobina (Hb) menor de 10g/dl. La serie roja puede referirse como normocítica o macrocítica, excepto en los pacientes con anillos sideroblásticos, en los que se presenta microcitosis. Puede además encontrarse poiquilocitosis, hipocromía y normoblastemia. La cuenta de reticulocitos puede estar disminuida. La cuenta de leucocitos usualmente es normal; 25 a 30% de los pacientes presentan leucopenia. Es común encontrar trombocitopenia siendo más común (65%) en la variedad de anemia refractaria (AR) (1,2,6,11,13,14,17,21,25,27,33,40,43).

La médula ósea se caracteriza por ser hipercelular; la hipocelularidad se presenta únicamente en un 5% y es más común en los SMD de tipo secundario. El diagnóstico de síndrome mielodisplásico se basa en la displasia de las líneas celulares hematopoyéticas a nivel de médula ósea.

Diseritropoyesis: también llamada como "maduración megaloblastoide", la cual es una presentación típica, caracterizada por normoblastos de mayor tamaño de lo normal, asincronía de la maduración (núcleo/citoplasma), remanentes de la fragmentación nuclear (Cuerpos de Howell-Jolly) y un número significativo de anillos sideroblásticos en la variedad anemia refractaria con anillos sideroblásticos (ARAS).

Disgranulopoyesis: esta alteración es común en el SMD y está presente en médula ósea como en sangre periférica. La más típica es la hipogranulación e hiposegmentación de los leucocitos polimorfonucleares con condensaciones de cromatina (semejante a la anomalía de Pelger-Huet); se observa un incremento en las formas mieloides inmaduras (premielocitos y mielocitos).

Dismegacariocitopoyesis : Los megacariocitos pueden ser normales o estar disminuidos, presentando cambios morfológicos en el tamaño celular: micromegacariocitos y forma del núcleo, el cual puede ser unilobulado, bilobulado o multilobulado. En estos últimos, los lóbulos se encuentran separados por bandas de contenido nuclear. Se han reportado una frecuencia del 80% de estas alteraciones en el Síndrome Mielodisplásico. (1,2,6,11,13,14,17,21,25,27,33,40,43,50).

La clasificación de la FAB, se basa en el grado de alteración morfológica de las líneas celulares hematopoyéticas y el porcentaje de blastos. (Ver Figura No. 1) Esta clasificación ha sido más aceptada para la edad adulta que para la edad pediátrica en la cual ha sido motivo de controversia. En 1976 se realizó la primera clasificación internacional Franco-Americano-Británica (FAB) en la cual se consideraron como estados preleucémicos la Anemia Refractaria con exceso de blastos (AREB) y leucemia mielomonocítica. Seis años más tarde (1982), se modificó la clasificación y se adoptó el término de "Síndrome Mielodisplásico", que incluyó cinco subtipos: Anemia refractaria (AR), anemia refractaria con anillos sideroblásticos (ARAS), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) y anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-t).

Con estos criterios morfológicos, sin embargo, no se definió el pronóstico. En 1997 se realizó una evaluación clínica del pronóstico para los pacientes con SMD; el International Prognostic Scoring System Workshop (IPSS) propuso una tabla de evaluación para establecer el pronóstico de la enfermedad (predicción de supervivencia) incluyendo las alteraciones clínicas, morfológicas, y citogenéticas. (35,36) (Ver Tabla No. 1)

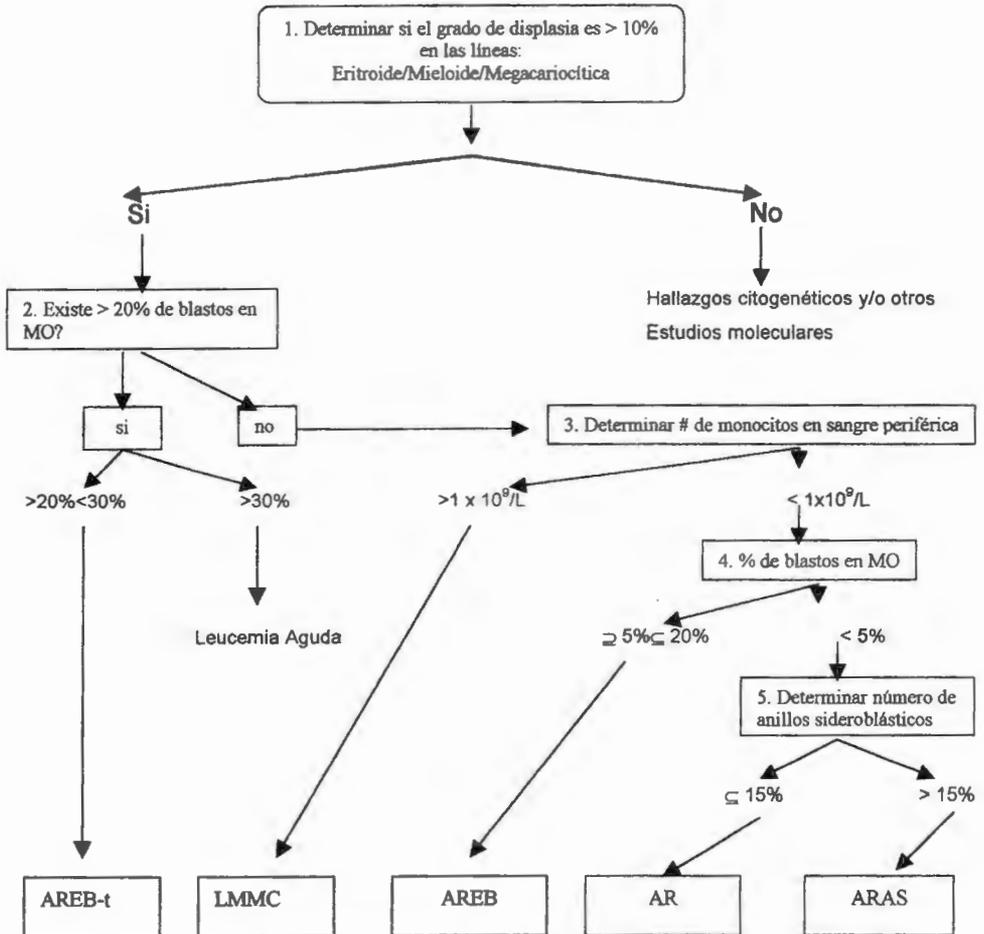


Fig. 1. Algoritmo para el diagnóstico de SMD según criterios de FAB

Tabla 1. Pronóstico de Síndrome Mielodisplásico según IPSS

Puntaje	Blastos en MO %	Cariotipo	Citopenias
0	< 5	Bueno (normal, -Y, del (5q), del (20q)	0/1
0.5	5 - 10	Intermedio (otras anormalidades)	2/3
1.0	--	Pobre (complejo o con anormalidades del cromosoma 7)	
1.5	11-20		
2.0	21-30		
Grupo de Riesgo			Promedio Supervivencia
Bajo:		0	5.7
Intermedio-1:		0.5 - 1.0	3.5
Intermedio-2:		1.5 - 2.0	1.2
Alto:		≥ 2.5	0.4

Blood Vol 89, No. 6, 1997:2079-2088

Esta enfermedad se ha estudiado extensamente en adultos por ser una patología propia de este grupo etáreo; en pediatría es una entidad poco común y fue hasta la década de los noventa en que se inició su estudio con mayor profundidad. (1,3-5,9,10-15,20,21,25,26,29,31-37,50)

En niños, el síndrome mielodisplásico ocupa alrededor de un 3% del total de padecimientos hematológicos malignos. Se ha estimado una incidencia de 4/millón/año, según reportes previos basados en series pequeñas (1-18,22,50). Se ha reportado que el tipo de SMD más frecuente en pediatría es la anemia refractaria (AR) en un 20% (11,21,50). Se describe que las características clínicas y biológicas en niños y adultos son similares. Van Wering y colegas describieron 3 casos (2 AREB-t y 1 LMMC) de niños con dismegacariopoyesis, neutrófilos hipogranulares y médula ósea hiperclular, en donde los cuerpos de Auer estuvieron presentes en un caso (23). En un estudio realizado por Creutzig se describen las características de 21 casos (4 AREB, 16 AREB-T y 1 LMMC) en los cuales se evidencia diseritropoyesis y disgranulocitosis en todos los casos.(24)

En la mayoría de los pacientes se observó dismegacariopoyesis y los cuerpos de Aüer se presentaron en 3 de las 16 AREB-t. La media para la edad fue de 11 años (rango de 2 a 16 años), concluyéndose que los niños con SMD pueden beneficiarse con un tratamiento más agresivo, pero en general la supervivencia es pobre y similar a la de los adultos. Brandwein et al (25) reportó 14 casos de SMD primario (4 AR, 2 AREB, 1 AREB-t, 7 LMMC), habían 2 parejas de hermanos. La media de la edad fue 7 años (con un rango de 1 a 17 años); sin embargo este grupo fue más heterogéneo porque 7 de los catorce casos tenían LMMC. Lopes et al (14), realizaron una revisión de 12 años en niños brasileños, encontrando un total de 14 casos de pacientes que cumplían con todos los criterios para clasificarlos como SMD (1 AR, 8 AREB, 1 AREB-t, 3 LMMC), la relación masculino/femenino fue de 2.5:1; la edad media fue de 3.5 años (rango 1 mes-11 años), y el hallazgo clínico más frecuente fue hepatoesplenomegalia.

A esta entidad se la ha conocido también como "preleucemia", debido al alto riesgo que tienen los pacientes de desarrollar un cuadro de leucemia aguda (10 a 40%). Se ha descrito que la supervivencia depende del estado de la enfermedad. En pacientes con AR y ARAS predomina el cuadro anémico, por lo que pueden permanecer estables por años, excepto cuando sufren descompensación secundaria al grado de anemia. La media de supervivencia se ha reportado entre los 18 a 64 meses para la AR y de 21 a 76 meses en ARAS. El tiempo de supervivencia es corto para los pacientes con anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) 7 a 15 meses y de 5 a 12 meses en la anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-t). El tipo de tratamiento está basado en mejorar la hematopoyesis ineficaz que se presenta; se utilizan una variedad de medicamentos que van desde inmunomodulación, esteroides, eritropoyetina, agentes que inducen la diferenciación, terapia antiapoptótica, citocinas trombopoyéticas, factores estimulantes de colonia, quimioterapia y trasplante de médula sin obtener aún una supervivencia muy prolongada. (1-3, 9, 13-15, 18-22, 27, 30, 32, 35,36,38, 39, 46, 47, 50).

En nuestro medio se desconoce la epidemiología de este padecimiento en Pediatría.

JUSTIFICACIÓN

El síndrome mielodisplásico (SMD) en niños es una enfermedad rara y el pronóstico generalmente es pobre. Se ha descrito que representa entre un 3% al 10% del total de lesiones hematológicas malignas, a nivel internacional (5-7).

Los desórdenes mieloproliferativos y síndromes mielodisplásicos en niños, generalmente son secundarios a cambios o alteraciones heterogéneas de una clona de células totipotenciales (4). Se han descrito series pequeñas de niños con este padecimiento a nivel mundial. No se conoce el comportamiento de esta patología en los niños que acuden al Servicio de Hematología de la Institución, por lo que consideramos importante describir el SMD en niños mexicanos atendidos en una institución de 3er. nivel, con el propósito de caracterizar el perfil clínico y el comportamiento de este padecimiento, lo cual permitirá establecer el día de mañana un diagnóstico correcto y oportuno que permita brindar un manejo adecuado.

OBJETIVO

1. Describir las características epidemiológicas, clínicas y morfológicas del síndrome mielodisplásico en niños mexicanos.

HIPÓTESIS

1. La anemia refractaria es el tipo de síndrome mielodisplásico más común en niños mexicanos atendidos en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría
2. La frecuencia del SMD es igual a la reportada en la literatura internacional, dentro de la patología hematológica maligna.
3. Las características clínicas, biológicas y la evolución de los síndromes mielodisplásicos son similares a los reportados en la literatura.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio observacional, descriptivo, retrolectivo y transversal.

MATERIAL Y METODOS

Población objetivo

Se incluyeron todos los niños con diagnóstico de síndrome mielodisplásico atendidos en el Servicio de Hematología de el Instituto Nacional de Pediatría entre enero de 1990 y enero del 2000. (Se decidió incluir este periodo de reclutamiento, ya que antes de 1990, las técnicas para la realización de cariotipo, no se efectuaban en forma rutinaria en la Institución, por lo que prácticamente no se diagnosticaba en forma correcta estas entidades).

Criterios de inclusión

1. Edad < de 18 años
2. Cualquier género
3. Diagnóstico de síndrome mielodisplásico (Ver definiciones operacionales)

Criterios de exclusión

1. Se excluyeron del análisis, aquellas variables que no se encontraron presentes en más del 80% del total de pacientes incluidos en el estudio, dada su baja representatividad.

Descripción del método

Los datos de cada paciente fueron recolectados en formatos especiales (ver anexo 1), que incluye el estudio de las siguientes variables:

- nombre
- registro
- edad (en meses)
- género (femenino o masculino)

- antecedentes epidemiológicos (peso al nacimiento, radiaciones in útero, exposición a tóxicos, medicamentos, fertilizantes, insecticidas, enfermedades predisponentes hereditarias o hematológicas)
- clasificación de la FAB del SMD (ver definiciones operacionales)
- hallazgos clínicos a su ingreso: (presencia o ausencia de hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías)
- hallazgos hematológicos en sangre periférica: (hemoglobina en gramos /dl, leucocitos cel/mm³, plaquetas cel/mm³, neutrófilos totales cel/mm³, monocitos en porcentaje, blastos en porcentaje)
- aspirado de médula ósea: (celularidad normal, aumentada o disminuida, cambios diseritropoyéticos, dismielopoyéticos y dismegacariopoyéticos, porcentaje de blastos y clasificación del SMD de acuerdo a la Clasificación morfológica de la FAB)
- estudio citogenético (normal, anormal, tipo de alteración)
- evolución de los pacientes (enfermedad estable, progresión, conversión leucémica, complicaciones y muerte)
- tiempo de seguimiento (período comprendido entre el diagnóstico y el momento de corte del estudio)
- Supervivencia

Definiciones operacionales

Síndrome mielodisplásico

Grupo heterogéneo de desórdenes clonales, caracterizados por citopenias en sangre periférica y displasia de células hematopoyéticas a nivel de médula ósea. (1-3,8,9)

Clasificación franco-americano-británica (FAB)

Sistema de clasificación uniforme para síndrome mielodisplásico desarrollado por un grupo internacional de investigadores en 1976, este sistema está basado en las alteraciones de las células hematopoyéticas a nivel de médula ósea. En 1982 se realizaron modificaciones, dividiéndolos en 5 categorías y en 1999 se realizó una nueva clasificación para unificar las categorías de adultos y niños. (1-4,8-10)

Anemia refractaria

Se caracteriza por recuento de reticulocitos bajo que puede variar de leve a severo, neutropenia y trombocitopenia mínima o ausente, blastos medulares < 5%, sin blastos en sangre periférica.

Anemia refractaria con anillos sideroblásticos

Blastos medulares < 5% y precursores eritroides medulares con anillos sideroblásticos en un porcentaje mayor del 15%.

Anemia refractaria con exceso de blastos

Blastos medulares de 5 a 20% y < 5% de blastos en sangre periférica.

Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación

Blastos medulares de 21 a 30% y / o > 5% de blastos en sangre periférica, con presencia de algunos cuerpos de Auer.

Leucemia mielomonocítica crónica

Blastos medulares > 20% y < 5% de blastos en sangre periférica, con monocitos > $1 \times 10^9 / L$.

Hepatomegalia: Borde hepático por debajo del reborde costal derecho o mayor de 2 cms para niños menores de un año.

Esplenomegalia: Borde esplénico palpable por debajo del reborde costal izquierdo.

Adenopatías: Presencia de ganglios linfáticos mayores de 1 cm.

Anemia

Disminución de la masa eritrocitaria por debajo de los valores normales de hemoglobina (<10g/dl).

Leucopenia

Disminución de la cantidad total de leucocitos por debajo de $5.0 \times 10^9 /L$.

Neutropenia grave menor de 500 neutrófilos totales

Neutropenia moderada 500-999 neutrófilos totales

Neutropenia leve 1000-1499 neutrófilos totales

Trombocitopenia

Recuento plaquetario menor de 150,000 / ml.

Enfermedad estable: Condición en la que los hallazgos clínicos y de laboratorio durante su evolución, son similares a los encontrados al momento del diagnóstico.

Progresión de la enfermedad: Condición en la que existe un incremento en los requerimientos transfusionales o aumento de las visceromegalias.

Conversión leucémica: Transformación del cuadro a leucemia aguda, con un porcentaje de blastos mayor de 30%, que se clasificará de acuerdo a la clasificación morfológica de la FAB como linfoide (L1, L2, L3) o mieloide (M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se efectuó análisis estadístico a través del paquete SPSS versión 9.0 para Windows. Se describieron los resultados mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedio desviación estándar para variables numéricas con distribución Gaussiana o mediante mediana con valores mínimos-máximos o porcentajes para variables sesgadas o categóricas. Se compararon las variables de interés en forma bivariada mediante análisis de chi cuadrada en el caso de variables categóricas, o mediante t de Student o Wilcoxon en el caso de variables numéricas, considerando una p significativa < 0.05 .

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por tratarse de un estudio retrospectivo de revisión de expedientes no amerita carta de consentimiento informado, ni someterse a revisión por el comité de ética.

RESULTADOS

Durante el período de análisis se identificaron 14 casos de síndrome mielodisplásico (SMD) que cumplían los criterios según la clasificación de la FAB, las características se enlistan en la tabla No 1. La relación masculino / femenino fue de 1.3 : 1 y la edad media de presentación de 48 meses (rango de 5 a 202 meses). Seis niños (43%) presentaron Anemia Refractaria (AR), 3 pacientes (21%) con Anemia Refractaria con Anillos Sideroblásticos (ARAS), 4 casos (28.5%) tenían Anemia Refractaria con Exceso de Blastos (AREB) y un paciente (7%) con Anemia Refractaria con Exceso de Blastos en transformación. Encontramos hepatomegalia en 7/14 pacientes y esplenomegalia en 5/14. Los parámetros de la biometría hemática demostraron que en todos los casos existía anemia: leve en 3/14; moderada en 6/14 y severa en 5/14 casos. El recuento de leucocitos fue normal en 4 pacientes, disminuidos en 5 casos y elevados en 5. En 3 pacientes se observaron blastos circulantes. En 3 casos se evidenció monocitosis. Se encontró trombocitopenia en 9 pacientes (64%); tres de ellos con menos de 20,000 cel/mm³. La celularidad en médula ósea se encontró normal en cinco pacientes, hipocelular en 3 casos e hipercelular en seis. Todos los casos presentaron atipias en las líneas celulares principalmente dismielopoyesis y deseriopoyesis; dismegacariopoyesis se observó solamente en 4 pacientes. Encontramos afección de tres líneas celulares en sangre periférica en 4/14 pacientes, con afección de dos líneas celulares en MO en 3/4 y de tres líneas celulares en uno de cuatro casos. Uno de los pacientes con alteraciones displásicas de las tres líneas presentó además 20% de blastos. Seis pacientes presentaron afección de dos líneas celulares en sangre periférica, así como también cambios dismielopoyéticos y diseritropoyéticos a nivel medular (4/6). Cuatro pacientes (28.5%) presentaron citopenia en una línea celular (valores de hemoglobina disminuidos) y de éstos, tres tenían afección de dos líneas celulares a nivel de médula ósea. Cuatro casos evolucionaron a leucemia aguda, todos de estirpe mieloide y fallecieron durante el tratamiento. De éstos, dos se diagnosticaron como ARAS, uno como AREB y uno como AREB-t. La mediana de

supervivencia fue de 32 meses con un rango de 20 a 104 meses, este último con remisión espontánea.

En la tabla número dos se resumen los hallazgos citogenéticos. De los catorce pacientes estudiados, doce tenían estudio citogenético disponible (85%); de éstos 5 (41.6%), fueron normales y 7 (58%) anormales. Las alteraciones fueron múltiples, no se detectó alguna anomalía particular con mayor frecuencia. Dos casos presentaron hiperdiploidia, una fue hipodiploide y un paciente presentó alteración citogenética compleja (hiperdiploidia más alteraciones estructurales). Las alteraciones en cuanto al número de líneas celulares afectadas y severidad fueron más marcadas en los pacientes que presentaron un cuadro de Anemia Refractaria (AR), que los que presentaron los otros tipos de SMD en los cuales el número de líneas celulares afectadas fue menor y de grado moderado (Tabla # 4).

12	202	31	54	12	120	120	48	69	5	51	7	8	48
M	F	M	F	M	M	F	M	M	M	F	F	F	M
NO	SI	SI	SI	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	SI
NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	SI
9.8	4.7	7.6	1.8	9.6	8.8	5.3	5.2	8	8	10	7	7.9	3
14.4	5	1.6	4	9.8	15	10.3	10.4	2.6	15.8	4.7	4.6	14.2	37,0
6912	3400	s/d	1840	2352	5220	6798	1140	78	5800	799	184	4402	18500
6	284	16	234	607	85	93	55	72	724	17	120	210	75
20	0	0	0	0	10	0	1	0	0	0	0	0	0
2	3	?	17	7	2	0.7	4	2	3	10	12	4.5	2
HIPO	NORMAL	NORMAL	HIPO	NORMAL	HIPER	NORMAL	HIPO	HIPER	HIPER	NORMAL	HIPER	HIPER	HIPER
.+	.++	.+	-	-	.++	.+	.+	.++	-	.++	.+	.+	.++
.++	.+++	.++	.+	.+	.++	.++	-	.+++	.+	.++	.++	.++	.+++
-	-	-	-	-	-	-	.+	.+	.+	-	-	-	.+
10	4	0	0	7	14	0	4	20	4	0	0	10	3
AREB	ARAS	AR	AR	AREB	AREB	ARAS	ARAS	AREB-1	AR	AR	AR	AREB	AR
-----	-----	-----	-----	-----	16	8	12	3	-----	-----	-----	-----	-----
-----	-----	-----	-----	-----	LAM-M5	LAM-M1	LAM-M4	LAM-M6	-----	-----	-----	RE	-----
80	28	20	20	52	22	13	13	3	32	45	2	104	26

(-) ausente

.+ Leve

.++ Moderado

.+++ Severo

RE: Remisión Espontanea

S/D: Sin Diferencial

TABLA NO. 3
HALLAZGOS CITOGENÉTICOS

	No	%
Total de Pacientes	14	
Estudio Citogenético	12	85.7
Normal	5	41.6
Anormal	7	58.3
Hallazgos		
t (10,12)(q25,q21)	1	14.3
del (9q)	1	14.3
del (5q)	1	14.3
Hiperdiploidia, del 5q, t (17q)	1	14.3
Hipodiploidia	1	14.3
Hiperdiploidia	2	28.6

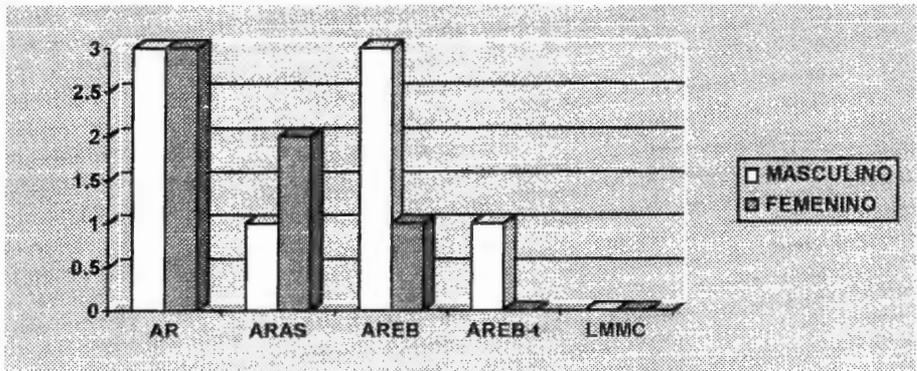
TABLA No. 4
CARACTERÍSTICAS DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

Características	AR (n=6)	ARAS (n=3)	AREB (n=6)	AREB-t (n=1)
Edad en meses(rango)*	39.5 (5-54)	120 (48-202)	12 (8-120)	69
Género (M:F)	1:1	1:2	3:1	1:0
Hallazgos físicos **				
Hepatomegalia	3 (60)	1 (33)	1 (25)	1 (100)
Esplenomegalia	2 (40)	0	1 (25)	1 (100)
Adenopatía	1 (20)	0	2 (50)	0
Sangre Periférica *				
Hemoglobina (g/dl)	7.3 (1.8-10)	5.2 (4.7-5.3)	9.2 (7.9-9.8)	8.0
Glob. Blancos (10 ⁹ /L)	4.6 (1.6-37)	10.3 (5-10.4)	14.3 (9.8-15)	2.6
Plaquetas (10 ⁹ /L)	17.7 (16-750)	93.0 (55-294)	147.5 (6-607)	72.0
Monocitos (%)	6.5 (0-12)	2.9 (0.7-2.9)	3.2 (2-7)	2.0

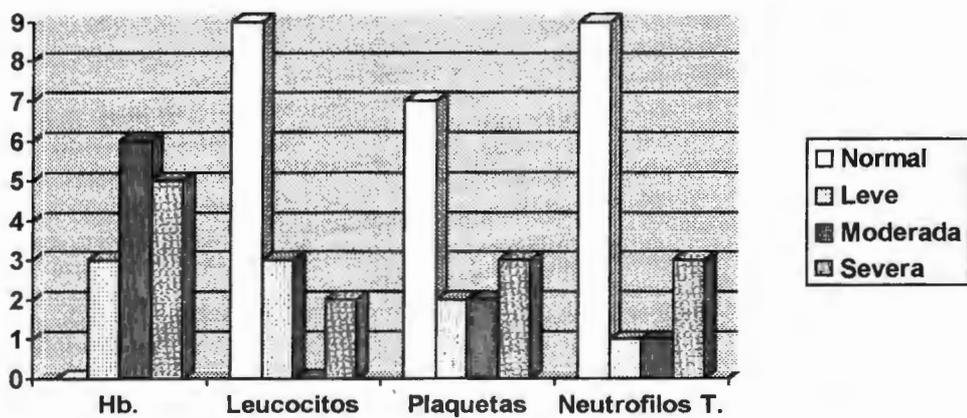
* Valores de mediana (rango)

** Número de pacientes (%)

GRAFICA No.1
Frecuencia según género de Síndrome Mielodisplásico



GRAFICA No. 2
Citopenias en Síndromes Mielodisplásicos



DISCUSIÓN

El síndrome mielodisplásico ocurre principalmente en pacientes adultos y raramente los observamos en niños. Su frecuencia en esta edad puede ser subestimada debido a la dificultad del diagnóstico y la controversia que existe acerca de la clasificación (13-15). El presente estudio muestra que el SMD representó el 2.5% de los casos con hemopatía maligna considerado en este grupo los pacientes con leucemia aguda atendidos en el Servicio de Hematología en el mismo período de estudio (enero 1990 a enero de 2000); similar a lo reportado en estudios previos de otras poblaciones pediátricas.

El diagnóstico en nuestros pacientes se estableció en base a los criterios de la FAB. No se incluyeron los casos asociados a otras anomalías constitucionales.

La edad media de presentación fue de 48 meses, con un rango desde los 5 meses hasta 16.8 años de edad, que varía en comparación con estudios previos en otras poblaciones pediátricas cuya edad de presentación oscila entre los 3.5 años a 11 años. (14,24,25)

El cuadro clínico no fue característico, pero si encontramos visceromegalias importantes, principalmente hepatomegalia en 43% de nuestro pacientes, notando un ligero predominio en los casos de anemia refractaria (AR), hallazgo que se ha postulado en otras series de casos de SMD en niños (14,21,33)

De los hallazgos en sangre periférica la hemoglobina fue la más afectada en un 100%, que es similar a lo descrito, donde reportan hasta un 80% de anemia al momento del diagnóstico. También observamos trombocitopenia en 50% de nuestros casos, desde leve hasta severa, sin predominio por algún tipo de SMD, pues según lo descrito, ésta se presenta hasta en un 65% en la anemia refractaria. (1,2,6,11,13,14,17,21)

En nuestra serie 6 pacientes se clasificaron como anemia refractaria, que coincide con lo reportado en la literatura, que se describe a este subtipo de SMD más común en la población infantil hasta en un 20% (11,21,25,50). La Anemia Refractaria con Anillos Sideroblásticos es más frecuente en pacientes adultos mayores y es extremadamente rara en niños y se ha asociado a citopatías

mitocondriales (3); en nuestro estudio encontramos 3 pacientes con esta afectación de los cuales dos hicieron conversión leucémica de tipo mieloide (M1 y M4) con mala respuesta terapéutica y corta supervivencia, diferente a lo reportado en estudios previos donde describen una supervivencia de 21 a 76 meses.

En lo que respecta a las características morfológicas en médula ósea encontramos hiperplasia en la mayoría de los casos con una marcada diseritropoyesis (100%) similar a lo reportado en la literatura (1,21,23,24), seguida de atipias en la serie granulocítica y menos común dismegacariopoyesis, que se reporta con relativa frecuencia en la población pediátrica.

En este estudio las anomalías citogenéticas se identificaron en un 58% de las médulas analizadas, no encontramos ninguna alteración que se presentara con mayor frecuencia a excepción de las anomalías numéricas, pero si se encontró deleción del brazo largo de cromosoma 5 en dos de nuestros pacientes, que se ha reportado como un hallazgo muy relacionado al SMD, principalmente de tipo primario.

CONCLUSIONES

1. La anemia refractaria es el tipo de Síndrome Mielodisplásico más común en la población pediátrica atendida en nuestra Institución.
2. La frecuencia del SMD es igual a lo reportado en la literatura internacional dentro de las patologías hematológicas malignas.
3. Las características clínicas, morfológicas y la evolución del síndrome mielodisplásico son similares a las reportadas en otros estudios realizados en niños.
4. La anemia refractaria con anillos sideroblásticos fue el tercer grupo en frecuencia, con una conversión leucémica del 14%, que no es el comportamiento habitual en niños.
5. La presentación clínica y las alteraciones morfológicas de las células hematopoyéticas en sangre periférica y médula ósea como características constantes de los pacientes con SMD estudiados en el Instituto Nacional de Pediatría fueron: anemia y cambios dismielopoyéticos en por lo menos dos líneas celulares.
6. Se requieren estudios multicéntricos con un mayor número de pacientes para evaluar respuesta a las diferentes modalidades de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. GOASGUEN JE, Bennett JM: Classification and Morphologic Features of the Myelodysplastic Syndromes. *Semin Oncol* 1992; 19:4-13.
2. PASSMORE SJ, Hann IM, et al: Pediatric Myelodysplasia: A Study of 68 Children and a New Prognostic Scoring System. *Blood* 1995; 85 (7):1742-1750.
3. BADER-MEUNIER B, Miélot F: Myelodysplastic Syndromes in Childhood: report of 49 patients from a French multicenter study. *Br J Haematol* 1996; 92:344-350.
4. EMANUEL PD: Myelodysplasia and Myeloproliferative Disorders in Childhood: An Update. *Br J Haematol* 1999; 105: 852-863.
5. MANABE A, Ohara A, et al: Childhood Myelodysplastic Syndrome in Japan: A Retrospective Analysis of Nationwide Survey. *Leuk Res* 1999; 23:S51-S54.
6. SOUZA JM, Santos ICB, et al: Clinical, Cytologic, and Cytogenetic Analysis of Twelve Cases of Myelodysplastic Syndromes in Childhood. *Leuk Res* 1999, 23:S51-S54.
7. POLISHCUK R, Trojanovska O, et al: Retrospective Analysis of Hereditary Diseases in Children with MDS. *Leuk Res* 1999, 23:S51-S54.
8. MA SK, Ha SY, et al: Cytogenetic Abnormalities in Pediatric Myelodysplastic Syndrome: A Report of Three Cases. *Cancer Genet Cytogenet* 1997; 93:172-176.
9. HICSONMEZ M, Cetin I, et al: Evaluation of 40 Children with Myelodysplastic Syndrome in Turkey. *Leuk Res* 1999; 23:S51-S54.
10. HASLE H, Kerndrup G, et al: Childhood myelodysplastic syndrome in Denmark: incidence and predisposing conditions. *Leukemia* 1995; 9:1569-1572.
11. KARDOS G, Baumann I, et al: Refractory Anemia in Childhood. *Leuk Res* 1999; 23:S51-S54.
12. MIELOT F, Buisine J, et al: Myelodysplastic Syndromes in Childhood: Is the FAB Classification Relevant? *Leuk and Lymph* 1998; 28:531-540.

13. HASLE H. : Myelodysplastic Syndromes in Childhood –Classification, Epidemiology, and Treatment. *Leuk and Lymph* 1994; 13:11-26.
14. LOPES LF, Lorand-Metze, I: Childhood Myelodysplastic Syndromes in a Brazilian Population. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16:347-353.
15. LUNA-FINEMAN S, Shannon KM, et al: Myelodysplastic and Myeloproliferative Disorders of Childhood: A Study of 167 Patients. *Blood* 1999; 93 (2): 459-466.
16. MARTINEZ-CLIMENT JA, García-Conde J : Chromosomal Rearrangements in Childhood Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999, 21(2):91-102.
17. CHNA GCF, Wang WC, et al: Myelodysplastic syndrome in children: differentiation from acute myeloid leukemia with a low blast count. *Leukemia* 1997; 11:206-211.
18. CREUTZIG U, Bender-Gotze, et al: The role of intensive AML-specific therapy in treatment of children with RAEB and RAEB-t. *Leukemia* 1998; 12:652-659.
19. HASLE H. : Epidemiology of Childhood Myelodysplastic Syndrome. *Leuk Res* 1999; 23:S51-S54.
20. HASLE H, Kerndrup G, et al: International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndrome in Children. *Leuk Res* 1999; 23:S51-S54.
21. KOUIDES PA, Bennett JM : Morphology Classification of the Myelodysplastic Syndromes and Their Pathology Variants. *Semin Hematol* 1996; 33(2):95-110.
22. NATHAN DG, Orkin SH: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 5th Edition Vol 2: 1286-1321.
23. vAN WERING ER, Kamps WA, et al: Myelodysplastic syndromes in childhood: Three case reports. *Br J Haematol* 1985; 60:137-142.
24. CREUTZIG U, Cantu-Rajoldi A, et al: Myelodysplastic syndromes in childhood. Report of 21 patients from Italy and West Germany. *Am J Ped Hematol/Oncol* 1987; 9(4):234-330.
25. BRANDWEIN JM, Horsman DE, et al: Childhood Myelodysplasia: Suggested classification as myelodysplastic syndromes based on laboratory and clinical findings. *Am J Ped Hematol/Oncol* 1990; 12(1):63-70.
26. BENNETT JM, Catovsky D, et al: Beyond the FAB classification for myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1999; 84:1-4.

27. OSCIER DG. The myelodysplastic syndromes. *BMJ* 1997; 314:883-886.
28. BERIS P. Primary Clonal Myelodysplastic Syndromes. *Semin Hematol* 1989; 26(3):216-233.
29. REZA S, Dar S, et al: Biologic Characteristics of 164 Patients with Myelodysplastic Syndromes. *Leuk and Lymph* 1999; 33(3-4):281-287.
30. AUL C, Gattermann N, et al: Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1992; 82:358-367.
31. BENNETT JM, Catovsky D, et al: Proposal for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982, 51:189-199.
32. BALDUINI CL, Guarnone R, et al: The myelodysplastic syndromes: predictive value of eight prognostic systems in 143 cases from a single institution. *Haematologica* 1999; 84:12-16.
33. RAMOS F, Fernández-Ferrero S, et al: Myelodysplastic syndrome: a search for minimal diagnostic criteria. *Leuk Res* 1999;23:283-290.
34. MIJOVIC A, Mufti GJ: The myelodysplastic syndromes: towards a functional classification. *Blood Rev* 1998; 12:73-83.
35. MAES B, Meeus P, et al: Application of the International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 1999; 70:825-829.
36. LEE JJ, Kim HJ, et al: Comparisons of prognostic scoring systems for myelodysplastic syndromes: a Korean multicenter study. *Leuk Res* 1999; 23:425-432.
37. GREENBERG P, Cox C, et al: International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 1997; 89(6):2079-2088.
38. SEIPELT G, Ottmann OG, et al: Cytokine therapy for myelodysplastic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2000; 7:156-160.
39. ESTEY E, Thall P, et al: Effect of Diagnosis (Refractory Anemia With Excess Blasts, Refractory Anemia With Excess Blasts in Transformation, or Acute Myeloid Leukemia [AML]) on Outcome of AML-Type Chemotherapy. *Blood* 1997; 90(8):2969-2977.
40. BAIN BJ: The Relationship between the Myelodysplastic Syndromes and the Myeloproliferative Disorders. *Leuk and Lymph* 1999;34(5-6):443-449.

41. LESESVE JF, Troussard X, et al: p190^{bcr/bcl} rearrangement in myelodysplastic syndromes: two reports and review of the literature. Br J Haematol 1996; 95:372-375.
42. HAASE D, Fonatsch C, et al: Cytogenetic findings in 179 patients with myelodysplastic syndromes. Ann Hematol 1995; 70:171-187.
43. ORAZI A, Albitar M, et al: Hypoplastic Myelodysplastic Syndromes Can Be Distinguished From Acquired Aplastic Anemia by CD34 and PCNA Immunostaining of Bone Marrow Biopsy Specimens. AJCP 1997; 107(3):268-274.
44. ROSENFELD C, List A: A hypothesis for the pathogenesis of myelodysplastic syndromes: implications for new therapies. Leukemia 2000; 14:2-8.
45. ARMITAGE JO: Myelodysplasia and Acute Leukemia After Autologous Bone Marrow Transplantation. J Clin Oncol 2000; 18(5):945-946.
46. PORTA F, Facchetti F, et al: Myelodysplastic syndrome in an infant: induction of remission by cyclosporin. Lancet 1998; 352(14):1600-1601.
47. SENG JE, Peterson BA : Low dose chemotherapy for myelodysplastic syndromes. Leuk Res 1998; 22:481-484.
48. AUL C : Establishing the incidence of MDS. Leuk Res 1999; (23) S61 pp:157.
49. CARLI PM, Girodon F, Mannone C, et al: Update of epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well defined French population between 1980 and 1995. Br J Cancer 1996; 74: 288-290.
50. NIEMEYER CM : Myelodysplastic syndrome in childhood. Leuk Res 1999; (23), S5-S12.



Anexo 1. Comportamiento clínico y epidemiológico del Síndrome Mielodisplásico en niños mexicanos atendidos en una Institución de 3er. nivel

DATOS GENERALES

Nombre: _____

Registro:

Edad al diagnóstico (en meses)

Género: 1: masculino 2: femenino

ANTECEDENTES

Procedencia _____

Peso al nacimiento:

Exposición a tóxicos: 1: Si 2. No 3. Se ignora

Radiación in útero

Exposición a insecticidas, fertilizantes

Medicamentos

Enfermedad hereditaria

Enfermedad hematológica

HALLAZGOS FÍSICOS 1: Si 2: No

Hepatomegalia:

Esplenomegalia:

Adenopatías:

HALLAZGOS SANGRE PERIFERICA

Hb (g/dl)

Leucocitos (cel/mm³)

Plaquetas (cel/mm³)

Neutrófilos Totales (cel/mm³)

Monocitos (porcentaje):

Blastos (porcentaje):

HALLAZGOS EN MÉDULA OSEA

Celularidad: 1. Hipocelular 2. Hipercelular 3. Normal

Diseritropoyesis: 1. Si 2. No

Dismielopoyesis: 1. Si 2. No

Dismegacariopoyesis: 1. Si 2. No

Blastos (porcentaje) :

Diagnóstico (clasificación FAB):

1. AR 2. ARAS 3. AREB 4. AREB-t 5. LMMC

HALLAZGOS CITOGENÉTICOS

1: Normal

2: Anormal

Alteración _____

EVOLUCION

1: Enfermedad estable

2: Progresión del SMD

3: Conversión leucémica

Tiempo de transformación (en meses):

--	--	--

Tipo de Leucemia: 1: L1, 2: L2, 3: L3, 4: M0, 5: M1, 6: M2,
7: M3, 8: M4, 9: M5, 10: M6, 11: M7, 12: No clasificada

Tiempo de seguimiento (en meses):

--	--	--

4: Muerte

Supervivencia (en meses):

--	--	--

Complicaciones 1: Si 2. No

Especificar: _____

Observaciones

IN
CENTRO DE INFORMACION
DOCUMENTACION