

Características citogenéticas de adultos con síndromes mielodisplásicos según criterios de clasificación de la OMS

Cytogenetics characteristics of adults with myelodysplastic syndromes according to WHO classification criteria.

Paola Andrea Rozo-Agudelo, Patricia Elena Jaramillo-Arbelaez

Resumen

ANTECEDENTES: Los síndromes mielodisplásicos son un grupo de alteraciones hematológicas heterogéneas; las investigaciones realizadas que describen las alteraciones citogenéticas muestran discrepancias que no permiten disponer de un perfil completo.

OBJETIVO: Identificar las características citogenéticas relacionadas con síndromes mielodisplásicos según criterios de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

MÉTODO: Revisión sistemática de la bibliografía científica publicada en bases de datos interdisciplinarias, realizada del 2 al 10 de enero de 2018. Se aplicó un protocolo de investigación y se evaluó la calidad conforme la guía STROBE.

RESULTADOS: Al realizar la fase de tamización se obtuvieron 141,924 artículos, de los que 11 cumplieron el protocolo de investigación para la síntesis cualitativa. El análisis por regiones geográficas encontró mayor prevalencia en pacientes masculinos, excepto en Brasil, donde la población femenina superó a la masculina. El promedio de edad también varió; la población asiática tuvo un promedio de edad de 56.6, mientras que el resto del mundo estuvo por encima de 60 años. La proporción de alteraciones citogenéticas varió de acuerdo con la clasificación de la OMS y la región geográfica; en América la más frecuente fue del(5q), en Europa las deleciones (5q) y (20q), y en Asia la trisomía 8.

CONCLUSIONES: El análisis realizado permitió visualizar un perfil general que evidenció una diferencia en las características citogenéticas de los síndromes mielodisplásicos con clasificación de la OMS según la región geográfica y complejidad de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Síndrome mielodisplásico; citogenética; genes; mutación.

Abstract

BACKGROUND: Myelodysplastic syndromes are a group of heterogeneous hematologic alterations; the investigations carried out that describe the cytogenetic alterations show discrepancies that do not allow to have a complete profile.

OBJECTIVE: To identify the cytogenetic characteristics related to myelodysplastic syndromes according to WHO classification criteria.

METHOD: A systematic review of the literature published in databases was done from January 2-10, 2018. The research protocol was applied, as well as a quality assessment according to the STROBE guideline.

RESULTS: During the screening phase, 141,924 articles were obtained, of which 11 fulfilled the research protocol for qualitative synthesis. The analysis by geographic regions found a higher prevalence of male patients, except in Brazil where the female population predominated over the males. The average age also varied; the Asian population has an average age of 56.6, while the rest of the world was above 60 years. The proportion of cytogenetic alterations varied according to the WHO classification and geographic region; in America the most frequent was (5q), in Europe the deletions (5q) and (20q), and in Asia the trisomy 8.

Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Recibido: 17 de octubre 2019

Aceptado: 5 de marzo 2020

Correspondencia

Paola Andrea Rozo Agudelo
paola.rozo@udea.edu.co

Este artículo debe citarse como

Rozo-Agudelo PA, Jaramillo-Arbelaez PE. Características citogenéticas de adultos con síndromes mielodisplásicos según criterios de clasificación de la OMS. Hematol Méx. 2020 abril-junio;21(2):103-114.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i2.3611

CONCLUSIONS: This review made it possible to visualize the difference in the cytogenetic characteristics of myelodysplastic syndromes with WHO classification depending on the geographical region and complexity of the disease.

KEYWORDS: Myelodysplastic syndrome; Cytogenetic; Genes; Mutation.

ANTECEDENTES

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo de alteraciones hematológicas heterogéneas que se caracterizan por hematopoyesis ineficaz. Se manifiestan con displasia en los diferentes linajes celulares a nivel medular y citopenias en sangre periférica.¹ La característica más descrita es la citopenia durante más de seis meses y por consenso se han definido las alteraciones cuantitativas de las líneas celulares, como: hemoglobina menor a 10 g/dL, plaquetas por debajo de $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ y valor absoluto de neutrófilos por debajo de $1.8 \times 10^3/\mu\text{L}$.^{2,3} El Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) fue el primero en realizar una clasificación de los síndromes mielodisplásicos en 1982⁴ y posteriormente la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2001 y 2008.⁵ En 2016, la OMS presentó una revisión de la clasificación propuesta en 2008, incorporando datos clínicos, de pronóstico, morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos importantes.¹ También realizaron la siguiente variación en los nombres: síndromes mielodisplásicos con displasia de una sola línea (MDS-SLD, *MDS with single lineage dysplasia*), síndromes mielodisplásicos con displasia multilínea (MDS-MLD, *MDS with multilineage dysplasia*), síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo con displasia de una sola línea (MDS-RS-SLD, *MDS with ring sideroblasts with single lineage dysplasia*), síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo con displasia de

multilínea (MDS-RS-MLD, *MDS with ring sideroblasts with multilineage dysplasia*), síndromes mielodisplásicos con del(5q) aislada [*MDS with isolated del(5q)*], síndromes mielodisplásicos con excesos de blastos 1 (MDS-EB-1, *MDS with excess blasts 1*), síndromes mielodisplásicos con excesos de blastos 2 (MDS-EB-2, *MDS with excess blasts 2*) y, por último, los síndromes mielodisplásicos inclasificables (MDS-U, *MDS unclassifiable*).¹ La definición actual de la OMS da relevancia a la anomalía cromosómica 5q-, al grado de displasia, existencia de sideroblastos en anillo en médula ósea, existencia de la mutación en el gen *SF3B1*, el porcentaje de blastos y citopenias.¹ En 2013 Senent y su grupo⁶ realizaron un estudio en el que evaluaron la reproducibilidad en la clasificación de la OMS 2008 y concluyeron que los criterios son aceptables, pero deben refinarse las características de la displasia eritroide y criterios como el porcentaje de blastos.⁶

El síndrome mielodisplásico ocurre principalmente en la población mayor de 60 años (86%), mientras que solo una minoría son diagnosticados con menos de 50 años (6%).⁷ Los datos epidemiológicos son variables, de tal manera que se han reportado casos en los que la incidencia anual es de 4 por cada 100,000 habitantes en individuos mayores de 60 años; mientras que en adultos mayores de 70 años tiene incidencia de 30 por cada 100,000 habitantes.⁸ Estos datos son tomados de estudios realizados en

población mayor de 60 años, debido a que los síndromes mielodisplásicos que se manifiestan a edades más tempranas son muy ocasionales. En el estudio realizado por Goldberg y su grupo se encontró una incidencia anual de 162 casos por cada 100,000 habitantes en población estadounidense.⁹ Posteriormente, Cogle y colaboradores, utilizando Medicare como base de datos, encontraron que la incidencia anual en pacientes mayores de 65 años fue de 75 casos por cada 100,000 habitantes cuando se utiliza un algoritmo más específico para el diagnóstico de síndrome mielodisplásico.¹⁰ Con respecto a la prevalencia, los datos existentes son aún más escasos. Reportan una prevalencia aproximada de 20.7 casos por cada 100,000 personas.^{7,11}

Las causas de los síndromes mielodisplásicos aún no se han esclarecido completamente; pueden ser de dos tipos: 1) síndrome mielodisplásico *de novo* que por lo general se refiere a causas idiopáticas, y 2) síndrome mielodisplásico secundario en pacientes en quienes se haya descrito exposición previa a agentes quimioterapéuticos, exposición a radiación ionizante o pacientes con antecedentes de alteraciones hematológicas, como los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, cáncer de mama, tumores en células germinales, entre otros.¹²⁻¹⁴ En general, las neoplasias malignas hematológicas se asocian con alteraciones de las diferentes líneas sanguíneas y anomalías citogenéticas específicas que pueden ser numéricas, estructurales o ambas.^{15,16} Para detectar las alteraciones citogenéticas en los síndromes mielodisplásicos se realiza principalmente cariotipo o análisis citogenético en la médula ósea o sangre periférica; esta técnica ayuda a visualizar los cromosomas de acuerdo con su morfología y tamaño para detectar alteraciones numéricas, estructurales mayores (pérdidas o ganancias mayores a 5 Mb).¹⁷ Mientras que las técnicas moleculares avanzaron en la detección de alteraciones que el cariotipo no alcanza a detectar (< 5 Mb), y entre las más

importantes están: a) FISH (*fluorescence in situ hybridization*) que mediante sondas de ADN ayuda a detectar alteraciones submicroscópicas; b) aCGH (*micro-arrays comparative genomic hybridization*) que detecta CNV (*Copy Number Variations*), principalmente del tipo microdeleciones, microduplicaciones y amplificaciones génicas, comparando el patrón de hibridación de la muestra con una muestra control de referencia del mismo sexo; c) por último, está la secuenciación de última generación (NGS: *Next Generation Sequencing*) que determina el orden de los nucleótidos y permite detectar mutaciones al máximo nivel de resolución, por ejemplo, a nivel de las bases del ácido desoxirribonucleico (ADN) y su ubicación exacta en el genoma. Estas técnicas moleculares son complementarias a la citogenética.^{18,19} d) Alternativamente, y de uso infrecuente en síndromes mielodisplásicos, están los microarreglos o *microarray* de expresión que usan cADN y permiten detectar los niveles de expresión y el genotipo en múltiples regiones del genoma.

La frecuencia de alteraciones en el cariotipo de pacientes con síndromes mielodisplásicos se ha descrito de manera variable, de 30 a 80% de los pacientes.²⁰⁻²² Esta gran diferencia es explicada, en parte, por las diferentes clasificaciones del síndrome mielodisplásico que ha habido con el pasar del tiempo; asimismo, otra causa de variación sería explicable por la diferencia que existe entre las alteraciones citogenéticas en pacientes con síndromes mielodisplásicos *de novo* y secundario.^{23,24} En el transcurso del entendimiento de la enfermedad, se han descrito diferentes escalas de pronóstico, que de algún modo analizan múltiples variables para intentar predecir el pronóstico de la enfermedad en cada paciente. Entre las escalas de pronóstico la más conocida es la publicada por Greenberg y su grupo en 2012, donde presentó el Sistema Revisado de Puntuación Internacional para la evaluación de pronóstico de los síndromes mielodisplásicos

(IPSS-R).²⁵ Este sistema es una actualización al Sistema de Puntuación Internacional para la evaluación de pronóstico de los síndromes mielodisplásicos (IPSS) publicado en 1997, en el que se analizaron pacientes con múltiples variables, como porcentaje de blastos en médula ósea, número de citopenias y estudios citogenéticos. Los cambios más relevantes se dieron según alteraciones citogenéticas, tomando en cuenta alteraciones menos comunes y agregando dos subgrupos más para un total de cinco (**Cuadro 1**). Esta revisión se hizo con el fin de refinar el IPSS anterior, incorporando subgrupos citogenéticos más amplios y otras características clínicas para evaluar el efecto pronóstico.^{25,26}

La bibliografía científica ha demostrado mayor frecuencia de 5q-, seguido de alteraciones en el cromosoma 7 (-7/7q-) y trisomía 8.^{21,23,24} principalmente en Europa y Estados Unidos.²² Sin embargo, la comunidad asiática ha demostrado lo contrario con varios estudios multivariados y ha descrito que la anomalía 5q- es de las menos frecuente en su medio.^{27,28} Pero ambos demuestran la importancia de las alteraciones citogenéticas en la patogénesis, diagnóstico y pronóstico de los síndromes mielodisplásicos. Las investigaciones realizadas que describen las alteraciones citogenéticas suelen estar publicadas de manera independiente; algunos muestran discrepancias en los tipos de cambios citogenéticos o mutaciones moleculares. Otros tipos de estudios, como los reportes de casos

o investigaciones con menos de 10 pacientes no permiten disponer de un perfil completo de esas alteraciones principalmente por que las conclusiones no muestran buena validez externa ni potencia estadística; esto dificulta tener un panorama global de las verdaderas características citogenéticas en los síndromes mielodisplásicos.

Por ello, en este trabajo se propuso desarrollar una revisión sistemática para reunir y consolidar los hallazgos que se están publicando en todo el mundo con las principales características citogenéticas en los síndromes mielodisplásicos como ayuda de orientación para futuras investigaciones, y detectar vacíos en los que se requiera mayor profundidad de búsqueda, porque se tiene evidencia de una gran heterogeneidad en resultados y tipos de medición, así como de la evolución y pronóstico de la enfermedad, todo esto basado en la clasificación de los síndromes mielodisplásicos definidos por la OMS. La mayor parte de los artículos usan la clasificación de la OMS de 2008 en la que se encontraban con los siguientes nombres: anemia resistente (*RA, refractory anemia*), anemia resistente con sideroblastos en anillo (*RARS, refractory anemia with ring sideroblasts*), citopenia resistente con displasia de una línea (*RCUD, refractory cytopenia with unilineage dysplasia*), citopenia resistente con displasia multilineal (*RCMD, refractory cytopenia with multilineage dysplasia*), anemia resistente con excesos de blastos 1 o 2 (*RAEB-1 or 2 refractory anemia with excess*

Cuadro 1. Subgrupo de pronóstico según alteraciones citogenéticas. Clasificación IPSS-R 2012 en la revisión sistemática

Subgrupos de pronóstico	Alteraciones citogenéticas
Muy bueno	-Y, del (11q)
Bueno	Cariotipo normal, del(12p), del(20q), deleción simple o doble en (5q-)
Intermedio	del(7q), +8, +19, i(17q), entre otras
Malo	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), incluido doble -7/del(7q), cariotipo complejo (3 alteraciones clonales)
Muy malo	Cariotipo complejo (más de 3 alteraciones clonales)

Modificado de la referencia 25.

blasts) y síndrome mielodisplásico inclasificable (*MDS-U, MDS-unclassifiable*).²⁹

MÉTODO

Se realizó una búsqueda sistemática de artículos originales según las indicaciones propuestas en la guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*),³⁰ en cuatro bases de datos interdisciplinarias y específicas del área de la salud: 1) Embase, base de datos con más de 19 millones de registros en temas del área biomédica y la farmacología donde se pueden encontrar publicaciones desde 1964 y se complementa con la colección de MEDLINE. 2) PubMed es un servicio de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, que incluye más de 14 millones de referencias a artículos biomédicos desde 1950. 3) Science Direct es una de las colecciones electrónicas más grandes del mundo en ciencia y medicina, que ofrece acceso al texto completo de 2323 títulos de revistas científicas. 4) Scielo es una base de datos de acceso libre a revistas con texto completo que cubren disciplinas como ciencias de la salud, principalmente de la comunidad de habla hispana. Para lograr la mayor especificidad y sensibilidad se usaron términos MeSh (*Medical Subject Heading*) y DeCS (*Descriptores de ciencias de la Salud*); asimismo, se buscaron términos en una cosecha de perlas para ser más exhaustiva la búsqueda, dando como resultado los siguientes términos:

Términos principales

Síndrome mielodisplásico (*myelodysplastic syndrome*), síndrome dismielopoyético (*dysmyelopoietic syndrome*), preleucemia (*pre-leukemia*). Y se combinaron con el operador AND con los siguientes términos: *citogenética* (*cytogenetics*), *genes* (*genes*), *FISH* (*FISH*), *hibridación in situ fluorescente* (*fluorescence in situ hybridization*), *cromosoma* (*chromosome*),

cariotipo (*karyotype*), *perfil genético* (*genetic profile*), *clasificación citogenética* (*cytogenetic classification*), *mutación* (*mutation*).

Lo anterior permitió la obtención de mayor número de estudios específicos del tema central, frente a la búsqueda por sensibilidad.

Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios observacionales prospectivos y retrospectivos que describían el tipo de medición de las alteraciones citogenéticas en síndromes mielodisplásicos, así como estudios con la clasificación de la OMS de cualquier año en la inclusión de pacientes, además que los describieran en los resultados.

Criterios de exclusión

Se excluyeron revisiones de tema, revisiones sistemáticas, memorias de eventos, libros, cartas al editor, tesis de grados sin publicar, estudios originales en pacientes pediátricos, estudios que no fueran exclusivos de síndromes mielodisplásicos, estudios que no estudiaran citogenética, ensayos *in vitro* o en animales, estudios experimentales relacionados con el tratamiento, estudios con datos incompletos, reportes de caso, series de caso ($n \geq 10$) y estudios anteriores a 1990 porque a partir de este año la citogenética tuvo adelantos tecnológicos como el FISH, que afinaron el análisis.

Evaluación de riesgo de sesgo

Para minimizar el riesgo de sesgo, se hizo un análisis durante todo el proceso de la revisión, estableciendo criterios de inclusión de manera que los estudios potencialmente elegibles no se excluyeran injustamente. Aunque se minimice el sesgo introductorio por los métodos mencionados, las revisiones sistemáticas dependen de los hallazgos de los estudios individuales incluidos, por eso, a los

que cumplieron los criterios de inclusión se les evaluaron los requisitos según las recomendaciones de la guía para el reporte de estudios observacionales STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).³¹

Extracción de datos

Las referencias de las publicaciones seleccionadas se almacenaron en Microsoft Excel®, para eliminar duplicados, tamización, elección y posterior análisis descriptivos de los datos obtenidos

Análisis estadístico

Para garantizar la reproducibilidad de la búsqueda, el protocolo previamente establecido lo realizaron dos investigadores simultáneamente, logrando que las discrepancias se resolvieran por consenso o remisión a un tercero si aplicaba; la concordancia interobservador se obtuvo con un índice kappa de 1.0. En la base de datos diseñada en Microsoft Excel® se extrajeron las siguientes variables por estudio: autor, año de publicación, lugar de estudio, número de pacientes, tipo de prueba diagnóstica, resultados encontrados y todas sus variantes.

RESULTADOS

Descripción de los artículos

En la aplicación de diferentes estrategias de búsqueda y fuentes de información se identificaron 141,924 artículos, que disminuyeron a 28,599 estudios con la estrategia de búsqueda en título, resumen o ambos; se tamizaron 2574 artículos originales y finalmente, después del proceso de elección, se incluyeron 11 estudios (**Figura 1**).

Evaluación de la calidad

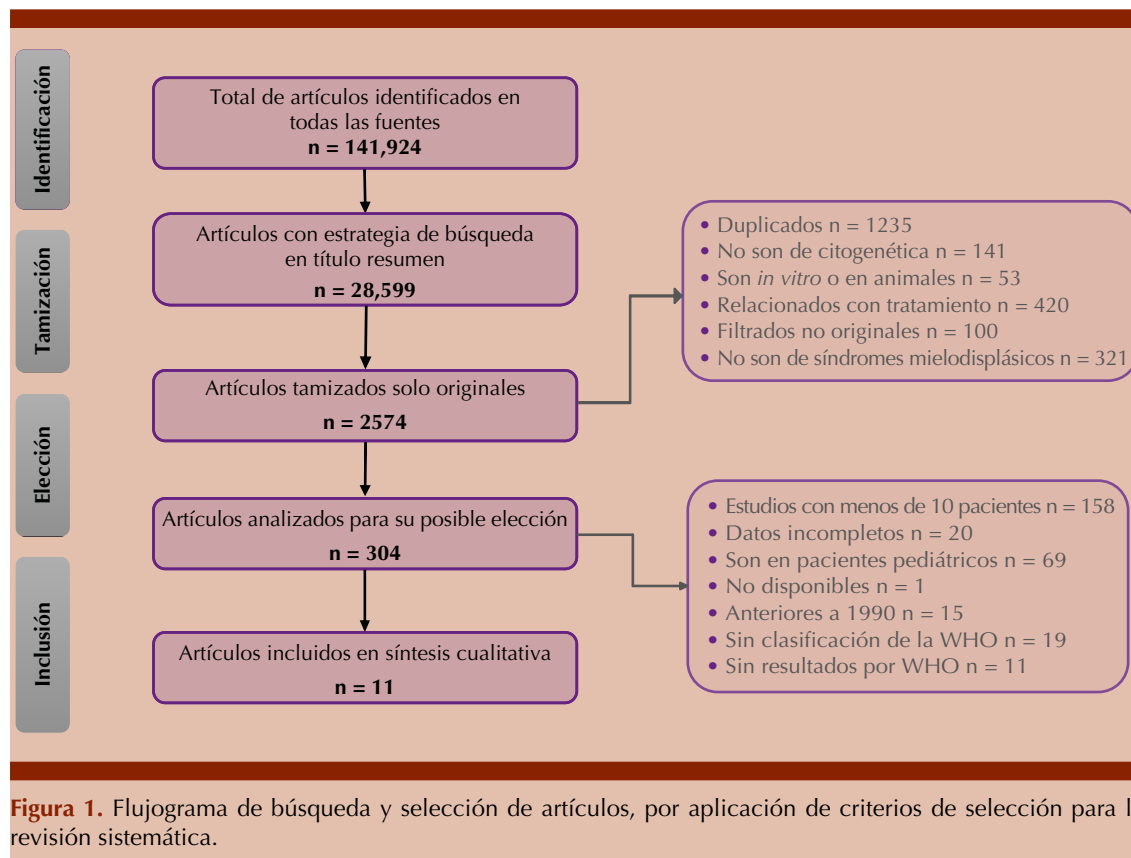
La calidad de los 11 artículos se evaluó según la guía STROBE: se revisaron individualmente

y se verificó el cumplimiento de los 22 ítems: título/resumen, fondo/razón fundamental, objetivo, diseño de estudio, ajustes, participantes, variables, fuentes de datos/medición, sesgo, tamaño del estudio, variables cuantitativas, métodos estadísticos, datos descriptivos, datos de resultado, resultados principales, otros análisis, resultados clave, limitaciones, interpretación, validez externa y financiación. El 77% de los estudios cumplía con 21 o los 22 ítems y 23% de los estudios restantes cumplía con 17 a 20 de los ítems, lo que indica que los artículos incluidos en esta revisión sistemática tienen buena calidad metodológica según la guía STROBE.

Distribución de estudios por país

De los artículos incluidos se realizó una distribución por países con mayores estudios del tema a investigar. China contó con 3 estudios, fue el país con mayores publicaciones según la selección de investigaciones en esta área. España y Corea refirieron dos artículos cada uno y entre los países una publicación. La **Figura 2** muestra un mapa con la distribución de estudios por país.

En los 11 artículos incluidos se analizaron 2616 pacientes y 5 controles (estos últimos mencionados solo en un artículo); del total de los pacientes analizados, 65% (n = 1706) correspondió a hombres y 35% a mujeres (n = 910), lo que indica una relación 1:1.6 (por cada mujer había 1.6 hombres con síndrome mielodisplásico). El promedio de edades encontrado fue de 61.3 años. Posteriormente se analizaron los estudios por regiones geográficas; en el **Cuadro 2** se aprecia que el promedio de edad fue significativamente menor en los países asiáticos (56.6 años de edad). En términos globales la frecuencia de los síndromes mielodisplásicos en los hombres fue mucho mayor que en mujeres, generalmente por encima de 60%; llama la atención que los brasileños son los únicos en que esta frecuencia es diferente: la enfermedad es más frecuente en mujeres con 63% en comparación con los hombres con 38%.



Características citogenéticas

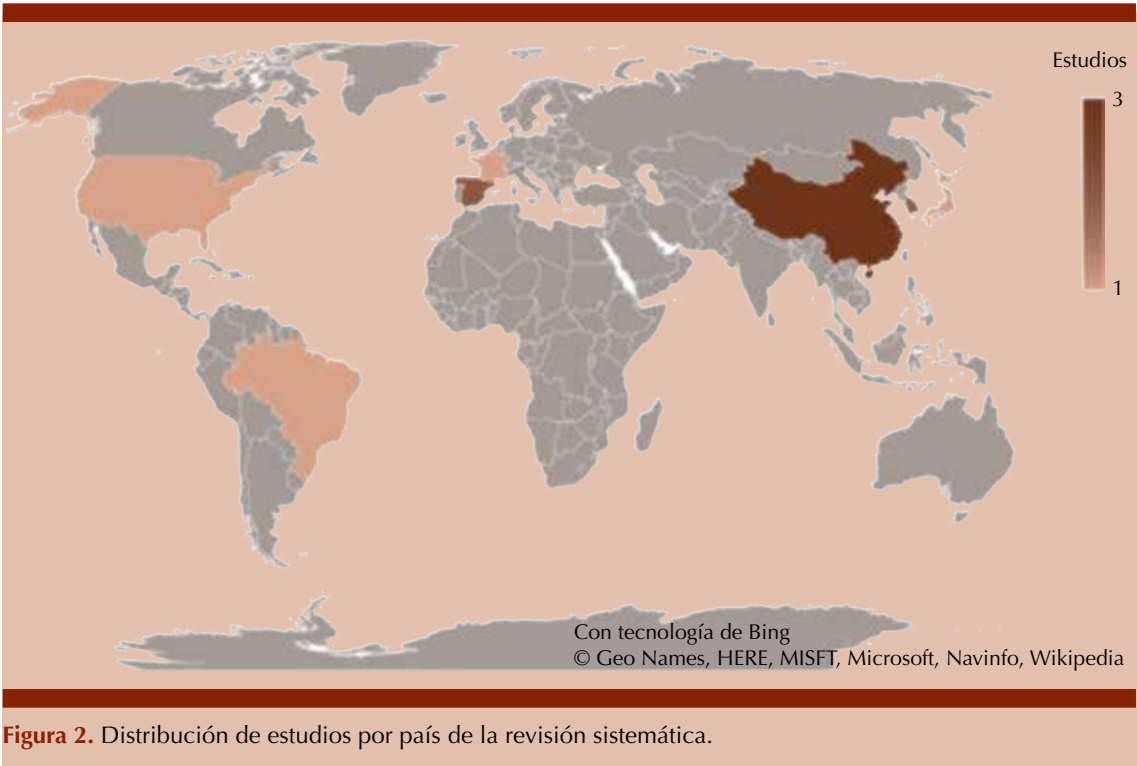
Los 11 artículos que clasificaron para citogenética se analizaron por cantidad de alteraciones en el cariotipo, es decir, los que tenían cariotipo anormal, una sola alteración, dos alteraciones o los que tenían cariotipo complejo (tres o más alteraciones)⁴³ vs los subgrupos clínicos de la clasificación según la OMS (**Figura 3**).

En total se obtuvieron resultados de 2609 pacientes; de la clasificación de la OMS los casos más estudiados fueron: RCMD (n = 822) RAEB-1 y RAEB-2 combinadas (n = 962).

El total de los pacientes con cariotipo normal fue de 31.6%, los cariotipos con una alteración representaron 23.4%, con dos alteraciones 7.1%,

y con cariotipos complejos 12.7%. Hubo dos estudios en los que no se especificó el número de alteraciones y solo en 4.9% del total no se obtuvo resultado citogenético analizable.

Del análisis de resultados de los cinco estudios que desglosan toda la información se pudo obtener la siguiente información basada en la clasificación de la OMS: los subtipos que tienen más de 60% de cariotipo normales son las clasificaciones RA, RARS y RCUD; a medida que los porcentajes van disminuyendo la enfermedad va progresando, como en el caso de las que muestran displasia en más de dos líneas (RCMD, RCMD-RS y/o MDS-UC) reportan un porcentaje cercano a 50% de cariotipos normales; asimismo, las clasificaciones más complejas que cursan principalmente con existencia de



Cuadro 2. Análisis por regiones geográficas, edad y género de los casos encontrados en los artículos seleccionados para la revisión sistemática

Región geográfica	Promedio de edad	Pacientes masculinos (%)	Pacientes femeninas (%)	Total
América (Estados Unidos)*	72	695 (69)	305 (31)	1000
Asia	56,6	889 (64)	498 (36)	1387
Europa	66,2	107 (57)	82 (43)	189
Latinoamérica (Brasil)*	64,1	15 (38)	25 (62)	40
Total	61.3	1706	910	2616

Estados Unidos y Latinoamérica solo cuentan con un estudio.³³

blastos disminuyen el porcentaje de cariotipos normales y se evidencia ganancia de alteraciones citogenéticas, lo que está relacionado con la progresión final a una LMA (**Figura 3**).

Se estimaron los promedios de alteraciones citogenéticas de los estudios analizables y se observa que varían dependiendo de la región

geográfica: en Asia la trisomía 8 es la más frecuente, seguida de la [del(20q)], las alteraciones en el cromosoma 7 [del(7q)] o monosomía del 7 y, por último, las alteraciones en el cromosoma 5 [del(5q)] o monosomía del 5) y ausencia del cromosoma Y en caso de los pacientes masculinos. Asimismo, en Europa, las alteraciones más frecuentes son la del(20q) y las alteraciones del

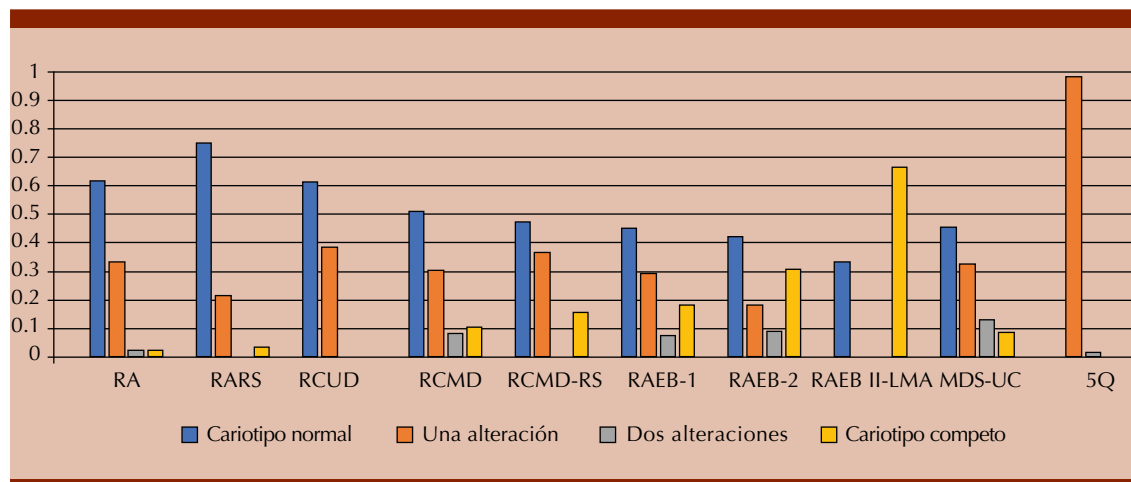


Figura 3. Proporción del número de alteraciones citogenéticas según la clasificación de la OMS. RA: anemia resistente; RARS: anemia resistente con sideroblastos en anillo; RCUD: citopenia resistente con displasia de una línea; RCMD: citopenia resistente con displasia multilineal; RAEB-1 o 2: anemia resistente con exceso de blastos 1 o 2; MDS-UC: síndromes mielodisplásicos inclasificables.

cromosoma 5, seguidas de la trisomía 8 y, por último, en América (Estados Unidos y Brasil), las alteraciones más frecuentes son las del cromosoma 5 y la trisomía 8, y menos frecuentes las alteraciones en el cromosoma 7, la del(20q) y ausencia del cromosoma Y (**Cuadro 3**) (Ver documento anexo abajo). Las demás alteraciones tienen proporciones muy variables y los datos no son lo suficientemente concluyentes para mencionarlos.

La pérdida de los cromosomas sexuales (cromosoma X y cromosoma Y) se ha asociado con

Cuadro 3. Proporción de alteraciones citogenéticas más frecuentes según regiones geográficas

Alteraciones cromosómicas	Región geográfica		
	Asia (%)	Europa (%)	América (%)
del (5q) / -5	9.3	20.5	19
del (7q) / -7	11.3	8	5
Trisomía 8	25.8	12	13.7
del (20q)	17.2	20.5	7
-Y	4.1	0	6

envejecimiento y no se conocen consecuencias clínicas.^{44,45} Además de esto, los pacientes con síndromes mielodisplásicos suelen ser adultos, es decir, que podría aumentar la probabilidad de pérdida del cromosoma Y por causas naturales, aunque hay estudios que señalan que esta ausencia es de buen pronóstico y riesgo reducido de transformación a leucemia.^{25,46}

LIMITACIONES

La realización del perfil citogenético se basó en los resultados básicos del número y de la frecuencia de alteraciones citogenéticas dependiendo de la región geográfica. Para la realización del perfil detallado dependerá de cada región geográfica porque cada una tiene alteraciones puntuales.

Como limitación de este estudio está la inviabilidad de un metanálisis, debido a la heterogeneidad encontrada en las investigaciones. Además, las revisiones sistemáticas están expuestas a sesgos, principalmente al de publicación (trabajos donde no encuentran diferencias

significativas o con resultados en contra de la hipótesis) que no llegan a publicarse o tardan más en hacerlo, trabajos publicados en revistas no indexadas o publicados en otro idioma.

CONCLUSIONES

La investigación permitió obtener un perfil general del síndrome mielodisplásico en adultos según la clasificación de la OMS, principalmente con base en el número de alteraciones citogenéticas.

Se encontró que existe una clara diferencia en los datos de prevalencia básicos, como edad promedio y la frecuencia entre hombres y mujeres según regiones geográficas; en Asia (China, Corea y Japón) los pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico son más jóvenes que en el resto del mundo, y en Brasil la proporción de mujeres con la enfermedad es más alta que en los hombres; aunque, como no hay estudios en el resto de Latinoamérica, no podría generalizarse si las frecuencias son diferentes o si los síndromes mielodisplásicos están subdiagnosticados en este país.

El análisis correspondiente a las alteraciones citogenéticas concluye que: 1) las alteraciones citogenéticas más comunes dependen de la región geográfica de donde pertenezcan los pacientes; la del(5q) es más frecuente en América y Europa, en cambio, la trisomía 8 y la del(20q) lo son en Asia. 2) Los cariotipos normales son más frecuentes en clasificaciones de síndrome mielodisplásico de bajo riesgo, como lo son RA, RARS y RCUD, y a medida que la enfermedad progresa, el número de alteraciones citogenéticas aumenta, principalmente en los síndromes mielodisplásicos con blastos con ganancias, pérdidas o rearrreglos citogenéticos más complejos. El efecto clínico de estas alteraciones debe estudiarse en cohortes más grandes y definir si es característica de diagnóstico o tiene

implicaciones en el pronóstico de los síndromes mielodisplásicos.

Proyección de la investigación

Esta revisión sistemática abre las puertas a generar objetivos de investigación para los interesados en el perfil general de los síndromes mielodisplásicos en adultos con datos citogenéticos relacionados con la clasificación de la OMS. Se evidenció, según la distribución geográfica, cuáles son los países con la mayor parte de investigaciones en este campo y en los que son escasos o nulos los estudios mencionados, además de hacer alusión a que faltan datos especialmente en Latinoamérica y Centroamérica para corroborar todos los resultados encontrados en Brasil y si se tiene relación o no con el resto de las regiones geográficas.

Del mismo modo, combinar otros aspectos no tenidos en cuenta en esta revisión, como la morfología, la citometría de flujo y la clínica, para empezar a caracterizar nuestros pacientes y determinar si tenemos síndromes mielodisplásicos únicos o nos sumamos a la población latinoamericana.

REFERENCIAS

1. Arber DA, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
2. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-2302. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1199.
3. Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. *Wintrobe's clinical hematology*. 13 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014;1543-1555.
4. Bennett JM, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-199.
5. Mufti GJ, et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus pro-

- posals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica* 2008;93:1712-7. DOI: 10.3324/haematol.13405.
6. Senent L, Arenillas L, Luño E, Ruiz JC, Sanz G, Florensa L. Reproducibility of the World Health Organization 2008 criteria for myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2013;98:568-75. DOI: 10.3324/haematol.2012.071449.
7. Xiaomei M. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 2012;125:S2-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.04.014.
8. Carvalhosa A, Killick SB. Myelodysplastic disorders. *Medicine (Baltimore)* 2017;45:270-274. DOI:https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.02.006.
9. Goldberg SL, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol* 2010;28:2847-2852. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.2395.
10. Cogle CR, Craig BM, Rollison DE, List AF. Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: High number of uncaptured cases by cancer registries. *Blood* 2011;117:7121-7125. DOI: https://dx.doi.org/10.1182%2Fblood-2011-02-337964.
11. Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:287-294. DOI: 10.1016/j.hoc.2010.02.011.
12. Deeg HJ, et al. Myelodysplastic syndromes. 2nd ed. USA: Springer, 2013;41-45.
13. Godley LA, Larson RA. Therapy-related myeloid leukemia. *Semin Oncol* 2008;35:418-429. https://dx.doi.org/10.1053%2Fj.seminoncol.2008.04.012.
14. Narayanan S. Clinical, hematological, and cytogenetic profile of adult myelodysplastic syndrome in a tertiary care center. *J Blood Med* 2017;8:21-27. DOI: 10.2147/JBM.S129111.
15. Zagazdon R, Golab J. Cancer stem cells in haematological malignancies. *Contemp Oncol* 2015;19:A1-6. doi: 10.5114/wo.2014.47127.
16. Alves A de SBM, Bataglia FB, Conterno L de O, Segato R, Payão SLM. Epidemiological and cytogenetic profiles of patients with hematological malignancies and their relationship with aging. *Hematol Transfus Cell Ther* 2018;40:200-206. doi: 10.1016/j.htct.2017.10.001.
17. Bacher U, Kern W, Alpermann T, Schnittger S, Haferlach C, Haferlach T. Prognoses of MDS subtypes RARS, RCMD and RCMD-RS are comparable but cytogenetics separates a subgroup with inferior clinical course. *Leuk Res* 2012;36:826-831. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.04.003.
18. Martínez J, Lucía M. Análisis cromosómico por medio de técnicas citogenéticas clásicas y moleculares en un grupo de pacientes con síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda del Instituto Nacional de Cancerología. Colombia, Universidad Nacional de Colombia, 2015;42-51.
19. Hofmann WK, Nolte F. Molecular targets in myelodysplastic syndromes. *Cancer Treat* 2007;33:S42-S46. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2007.07.015.
20. Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. Cytogenetics of chronic myelomonocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1986;30:11-30. DOI: 10.1038/bcj.2016.5.
21. Haase D, et al. Cytogenetic findings in 179 patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 1995;70:171-187.
22. Haase D, 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;110:4385-4395. DOI: 10.1182/blood-2007-03-082404.
23. Solé F, et al. Incidence, characterization and prognostic significance of chromosomal abnormalities in 640 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2000;108:346-356. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.01868.x.
24. Le Beau MM, et al. Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: Further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no 5 and 7. *J Clin Oncol* 1986;4:325-345. DOI: 10.1200/JCO.1986.4.3.325.
25. Greenberg PL, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454-2465. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489.
26. Shumilov E, et al. Current status and trends in the diagnostics of AML and MDS. *Blood Rev* 2018;32:508-519. DOI: 10.1016/j.blre.2018.04.008.
27. Byun JM, et al. Cytogenetic profiles of 2806 patients with acute myeloid leukemia a retrospective multicenter nationwide study. *Ann Hematol* 2016;95:1223-1232. DOI: 10.1007/s00277-016-2691-1.
28. Wang H, Wang X, Xu X, Lin G. Cytogenetic features and prognosis analysis in Chinese patients with myelodysplastic syndrome: A multicenter study. *Ann Hematol* 2010;89:535-544. DOI: 10.1007/s00277-009-0861-0.
29. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019-32. DOI: 10.1182/blood-2011-01-293050.
30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097.
31. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* 2014;12:1495-9. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008.
32. Zhang T, et al. Monosomal karyotype of chromosome 5/7 was an independent poor prognostic factor for Chinese myelodysplastic syndrome patients. *Cancer Genet* 2016;209:423-429. DOI: 10.1016/j.cancergen.2016.06.007.
33. Gangat N, et al. Primary myelodysplastic syndromes: The Mayo Clinic experience with 1000 patients. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1623-1638. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.08.022.

34. Sánchez-Castro J, et al. Characterization and prognostic implication of 17 chromosome abnormalities in myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2013;37:769- 776. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.04.010.
35. Dambrosio I, et al. Detection of TET2 abnormalities by fluorescence in situ hybridization in 41 patients with myelodysplastic syndrome. *Cancer Genet* 2012;205:285-294. DOI: 10.1016/j.cancergen.2012.03.004.
36. Lee HR, et al. Cytogenetic features of 5q deletion and 5q-syndrome in myelodysplastic syndrome in Korea; marker chromosomes proved to be chromosome 5 with interstitial deletion by fluorescence *in situ* hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;203:193-202. DOI: 10.1016/j.cancergen-cyto.2010.08.007.
37. Jung SW, et al. Cytogenetic characteristics and prognosis analysis in 231 myelodysplastic syndrome patients from a single institution. *Leuk Res* 2011;35:735-740. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.11.009.
38. Wang H, Wang XQ, Xu XP, Lin GW. Cytogenetic evolution correlates with poor prognosis in myelodysplastic syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;196:159-166. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2009.09.015.
39. Costa D, et al. Do we need to do fluorescence in situ hybridization analysis in myelodysplastic syndromes as often as we do? *Leuk Res* 2010;34:1437-1441. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.02.019.
40. Li L, et al. Unique cytogenetic features of primary myelodysplastic syndromes in Chinese patients. *Leuk Res* 2009;33:1194-1198. DOI: 10.1016/j.leukres.2008.11.021.
41. Liu Y-C, et al. Risk factor analysis in myelodysplastic syndrome patients with del(20q): prognosis revisited. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;171:9-16. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2006.06.003.
42. Romeo M, Chauffaille Mde L, Silva MR, Bahia DM, Kerbaui J. Comparison of cytogenetics with FISH in 40 myelodysplastic syndrome patients. *Leuk Res* 2002; 26:993-996. DOI: 10.1016/s0145-2126(02)00047-4.
43. Stölzel F, et al. Karyotype complexity and prognosis in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J* 2016;6:e386. DOI: 10.1038/bcj.2015.114.
44. Stone JF, Sandberg AA. Sex chromosome aneuploidy and aging. *Mutat Res* 1995;338:107-113. DOI: 10.1016/0921-8734(95)00016-y.
45. Shay JW. Role of telomeres and telomerase in aging and cancer. *Cancer Discov* 2016;6:584-93. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0062.
46. Nomdedeu M, et al. Clinical and biological significance of isolated Y chromosome loss in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. A report from the Spanish MDS Group. *Leuk Res* 2017;63:85-89. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.10.011.