

Complejidad diagnóstica en síndromes mielodisplásicos pediátricos Enfoque anátomo-patológico

Diagnostic complexity
pediatric myelodysplastic syndromes
Pathological approach

De Matteo EN

Jefe de División Anatomía Patológica Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

elenadematteo@gmail.com



COMPLEJIDAD
DIAGNÓSTICO
TERAPÉUTICO
EN SÍNDROMES
MIELODISPLÁSICOS
PEDIÁTRICOS

HEMATOLOGÍA

Volumen • 20

Número Extraordinario: 82 - 89

I Jornada Latinoamericana de la SAH:
Agosto 2016

Palabras clave: Morfología síndromes mielodisplásicos,
Médula ósea hipoplásica,
Citopenias pediátricas.

Keywords: Myelodysplastic syndromes morphology,
Hypoplastic bone marrow,
Pediatric cytopenias.

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) fueron definidos dentro de la Clasificación de Tumores Hematopoyéticos y Linfoides de la WHO (World Health Organization) en el 2008, como un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de la célula madre caracterizadas por citopenias, transformación displásica en una o más de las líneas celulares mieloides principales, hematopoyesis ineficaz y riesgo aumentado de progresión a una leucemia mieloide aguda⁽¹⁾. En el 2014 un comité asesor clínico reunió en Chicago a más de 100 especialistas de distintas partes del mundo (hematólogos, oncólogos, patólogos y

citogenetistas) para actualizar la clasificación que se publicará este año, pero de la cual ya se conocen algunos adelantos⁽²⁾. Asumiendo las dificultades de acceso en los diferentes sitios geográficos a métodos diagnósticos de reconocida importancia en esta patología, como son los estudios citogenéticos y citomoleculares, la clasificación a utilizar debería ser lo suficientemente flexible como para permitir comparar y reproducir información hasta tener disponibilidad de los mismos.

En la infancia los SMD son poco frecuentes pero clínicamente importantes.

En esta nueva edición de la WHO se menciona la necesidad de separar las citopenias refractarias de la infancia (CRI) que tienen morfología reproducible, de las anemias aplásicas severas.

Sin embargo, la heterogeneidad clínica y genética, y su posible superposición con los síndromes de fallo medular hereditarios, tales como la anemia de Fanconi, suponen un desafío para lo cual se considera que son necesarios aún un mayor número de estudios para definir mejor las CRI. Por esto se las sigue considerando en la clasificación actual como una entidad provisional⁽²⁾.

Los componentes diagnósticos clínico-hematológicos de los SMD ya fueron definidos en la presentación del Dr. Nicolás Fernández Escobar, recordando que en la definición de la enfermedad pediátrica se tiene en cuenta:

- aumento > 5% de blastos o,
- si el aumento de blastos es < al 5%, se requiere al menos dos líneas celulares con displasia / dismegacariopoyesis evidente.

El rol del patólogo en la evaluación de la biopsia de médula ósea (BMO) en estos síndromes se limita a lo siguiente:

- 1- evaluar y cuantificar la celularidad global.
- 2- evaluar la arquitectura: disposición topográfica de las distintas líneas hematopoyéticas.
- 3- describir los cambios displásicos.
- 4- porcentaje de blastos (células CD34+): no es de primera línea la BMO para este fin, pero es necesario cuando fallan otras estrategias como la aspiración medular y la citometría de flujo.

5- evaluación de la fibrosis.

6- búsqueda de factores pronósticos.

Paso a describir e ilustrar los signos histológicos con los que cuenta el patólogo para apoyarse en el diagnóstico de SMD acompañando a la clínica y al estudio citogenético.

1) La celularidad hematopoyética se halla globalmente disminuida en alrededor del 75% de los casos de SMD pediátricos, con porcentajes de la celularidad <5-10% de la que debería ser para la edad de los mismos, enfatizando la necesidad del diagnóstico diferencial con la aplasia medular (**Figura 1**). La disminución es a expensas de la serie granulocítica, hallándose fundamentalmente aumento de la eritropoyesis con acumulación de elementos inmaduros como proeritroblastos.

Los casos con mayor celularidad se ven más en los SMD de alto grado (**Figura 2**).

2) La disposición arquitectural de las tres series hematopoyéticas suele adoptar localizaciones diferentes a la habitual; así, por ejemplo, en los casos de SMD hipocelulares la serie eritroide se agrupa en parches (**Figura 3**), los precursores mieloides inmaduros se alejan de la localización paratrabecular para ubicarse a nivel intertrabecular y los megacariocitos se alejan de los vasos (**Figura 4**).

La hipocelularidad puede sugerir una anemia aplásica y, por lo tanto, se deben realizar al menos dos biopsias separadas por dos semanas de diferencia para facilitar la detección de espacios de médula ósea representativos, que contengan focos de eritropoyesis.

SMD	AAS
<ul style="list-style-type: none"> • Distribución en parches de eritropoyesis con secuestro madurativo (predominio de precursores inmaduros). • Disminución de la granulopoyesis con marcados cambios displásicos. • Disminución de la megacariopoyesis con displasia y presencia de micromegacariocitos. • Blastos CD34 (+) presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Eritropoyesis mínima o ausente con focos de menos de 10 células en diferentes grados de maduración acompañado o no de cambios displásicos. • Disminución o ausencia de la granulopoyesis sin displasia. • Megacariocitos generalmente ausentes. • Blastos CD34 (+) ausentes.

Figura 1. Hematoxilina y eosina: MO hipocelular (celularidad menor al 20%).

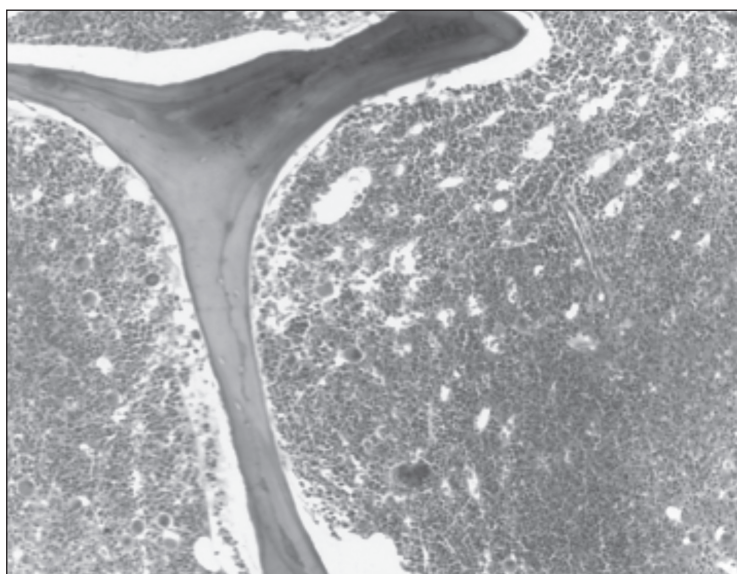
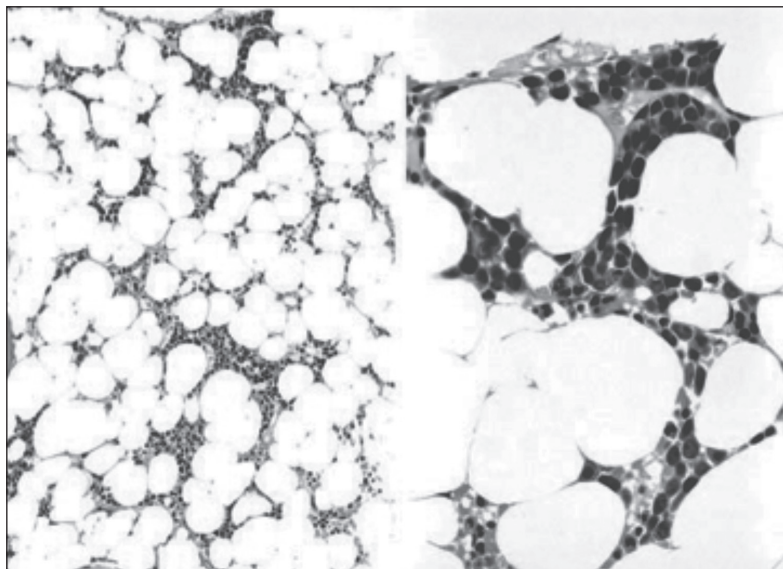
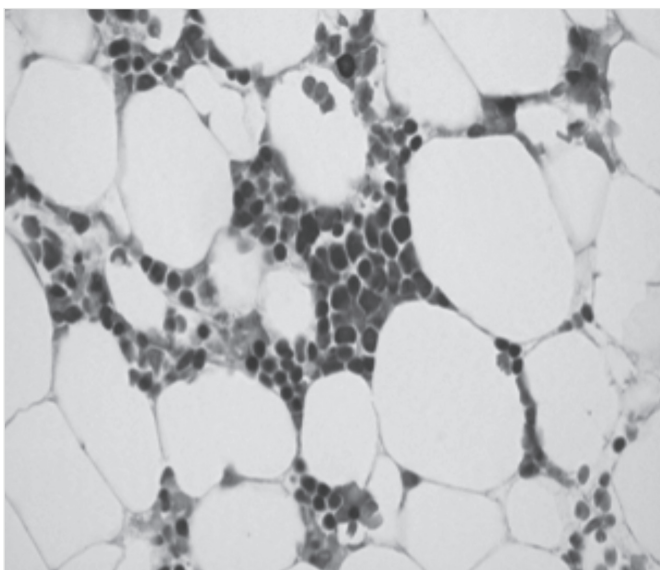


Figura 2. Hematoxilina y eosina: MO hipercelular (celularidad mayor al 80%).

Figura 3. Giemsa 40X. Parche de precursores eritroides inmaduros.



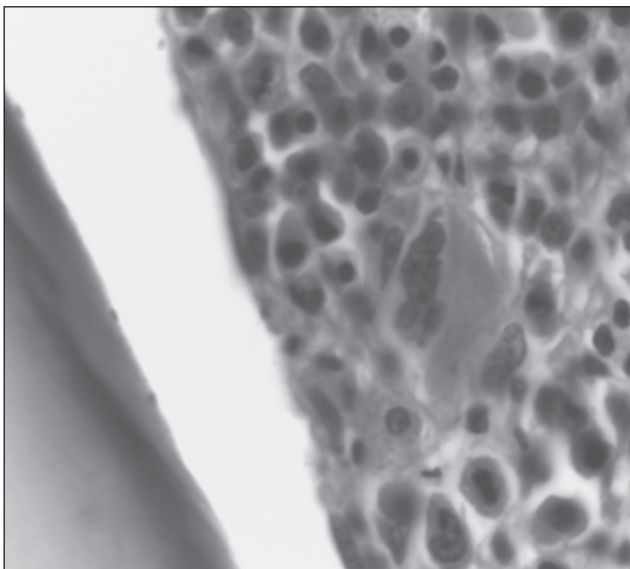


Figura 4. Hematoxilina y eosina 40X. Alteración de la arquitectura. Megacariocitos cercanos a trabéculas óseas.

Figura 5. Hematoxilina y eosina 40X. Micromegacariocitos monolobulados.

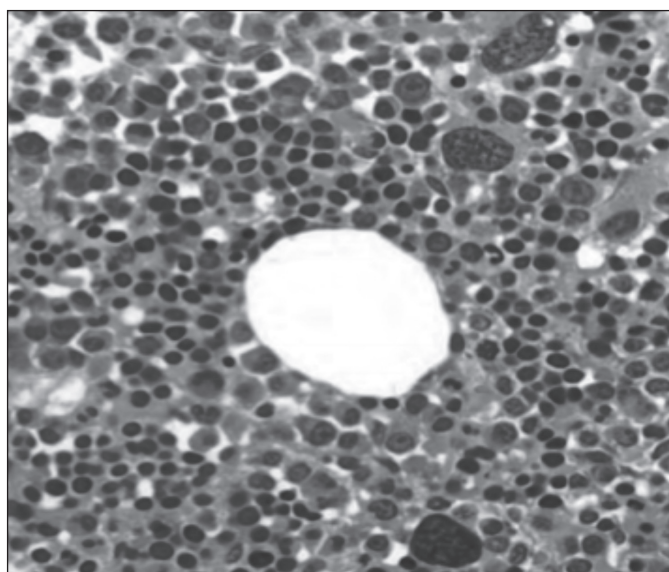
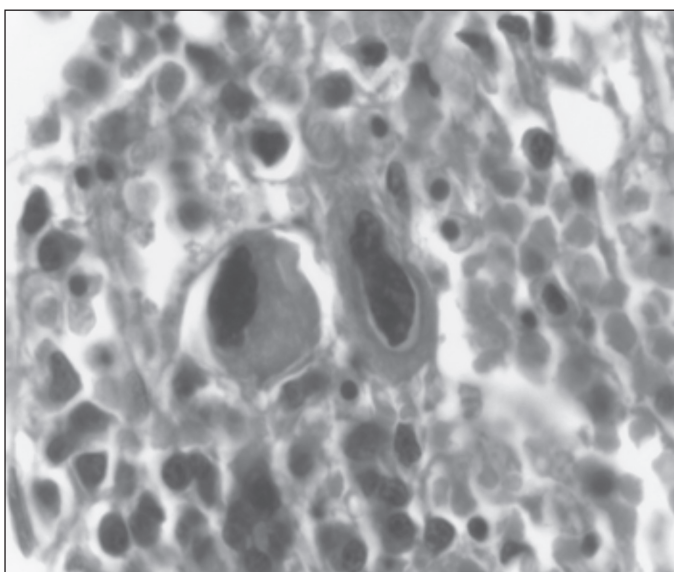


Figura 6. Hematoxilina y eosina 40X. Foco hipercelular con cambios mielodisplásicos

3) Los cambios morfológicos de la displasia no significan necesariamente que estamos ante un SMD. Un rasgo común a los cambios descritos en todas las series es la asincronía en la diferenciación núcleo-citoplasmática, de manera que los núcleos aparecen menos maduros y con mayores anomalías⁽³⁾. En la histopatología los rasgos morfológicos displá-

sicos son más evidentes en la serie megacariocítica, observándose micromegacariocitos, hipolobulación, hipercromasia nuclear, citoplasma escaso y frecuentes núcleos desnudos (**Figuras 5 y 6**) que se identifican por inmunohistoquímica con el anticuerpo CD61 (**Figura 7**).

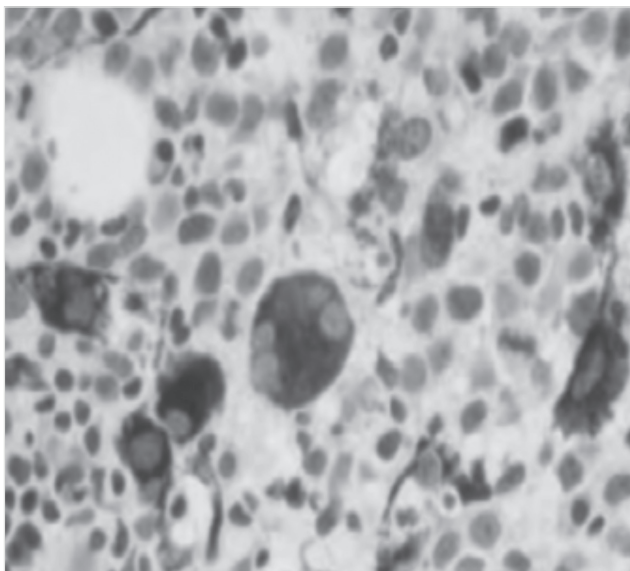


Figura 7. IHQ: CD61
Micromegacariocitos.

Es necesario evaluar al menos 30 megacariocitos. Por otra parte deben diferenciarse estos cambios de los observados en megacariocitos regenerativos jóvenes (por ejemplo en una PTI), donde se observan cambios nucleares semejantes a los descritos en la displasia pero conservan mayor citoplasma, que es granular y de color rojo^(3,4).

La hipersegmentación es poco frecuente y se observa más frecuentemente en los síndromes mieloproliferativos crónicos.

Los cambios displásicos de las series eritroide y mieloide se expresan mejor en sangre periférica y aspirados medulares. En la biopsia medular pueden reconocerse cambios megalobásticos y algunas alteraciones nucleares tales como cariorrexis y multinucleación en precursores eritroides o alteraciones en la lobulación y segmentación de las formas granulocíticas más maduras.

4) Evaluación del porcentaje de blastos.

Para identificar los subtipos AREB y AREB-T es necesaria, más allá de la observación morfológica con las coloraciones de rutina de la BMO, la cuantificación de las células CD34+ utilizando técnica de inmunohistoquímica (IHQ). (**Figuras 8 y 9**)

Se considera normal la presencia de 0,8 a 5% de blastos CD34+ en MO.

Esta técnica es especialmente útil en MO hipocelulares o fibróticas. Por otra parte, evidencia la mayor angiogénesis presente en estos síndromes.

Los pacientes pediátricos con AREB presentan un cuadro morfológico e inmunofenotípico similar al de los adultos con esta patología. Sin embargo, los niños presentan recuentos estables de laboratorio por meses a diferencia de los adultos.

En base al conteo de células CD34+ se definen los subtipos:

AREB 1: 5 a 9 % de blastos en MO.

AREB 2: 10-19% de blastos en MO.

AREB-T: 20-29% de blastos en MO.

5) Evaluación de la fibrosis.

En el 2005 se publicó un consenso europeo de graduación de la mielofibrosis⁽⁵⁾:

MF-0: escasa reticulina lineal sin intersecciones (cross-overs); corresponde a MO normal.

MF-1: trama de reticulina laxa con varias intersecciones, especialmente perivascular.

MF-2: aumento difuso y denso de la reticulina con extensas intersecciones, con bandas de colá-

geno sólo ocasionales y focales y/o osteosclerosis focal.

MF-3: aumento difuso y denso de la reticulina con extensas intersecciones, con gruesas bandas de colágeno, frecuentemente asociadas a osteosclerosis significativa. (Figuras 10 y 11)

No se observa aumento de las fibras de reticulina, en contraste a lo observado en los adultos, en los que se describe hasta un 13% en la biopsia inicial.

En los casos presentes se asocia a aumento del número de megacariocitos⁽⁶⁾, reafirmando el rol interactivo entre el estroma medular y esta serie.

Es destacable que la fibrosis en MO es un signo adverso no destacable por la WHO en su clasificación y tipificación de los SMD, aunque se ha descrito que su presencia se asocia con progresión de la enfermedad.

La interpretación completa de su patogénesis es aún desconocida, aunque se sabe que predomina en estadios tempranos del SMD, debido principalmente al depósito de ácido hialurónico y se ha reconocido su asociación a la expresión aumentada de p53⁽⁷⁾.

6) Evaluación de factores pronósticos y diagnóstico diferencial con AA.

Entre las proteínas involucradas en la regulación del ciclo celular, la p53 y bcl-2 son útiles para monitorear procesos de apoptosis por IHQ en material incluido en parafina⁽⁸⁾.

El gen supresor p53 se localiza en el brazo corto del cromosoma 17. Cuando se halla mutado su vida media se alarga y puede ser fácilmente identificado por IHQ.

Se han detectado mutaciones p53 en 5-10% de los casos de SMD, principalmente a nivel de blastos

Figura 8. IHQ: CD34 en blastos 10X.

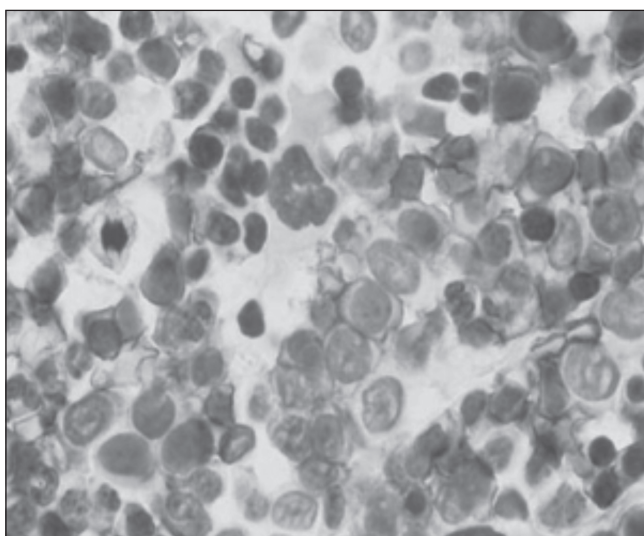
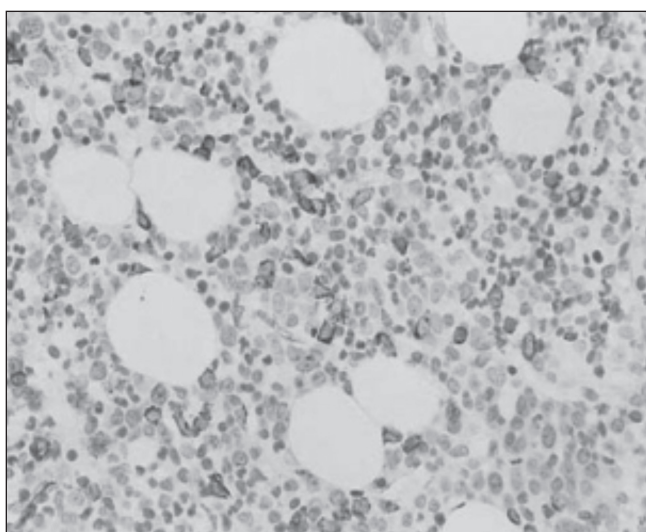
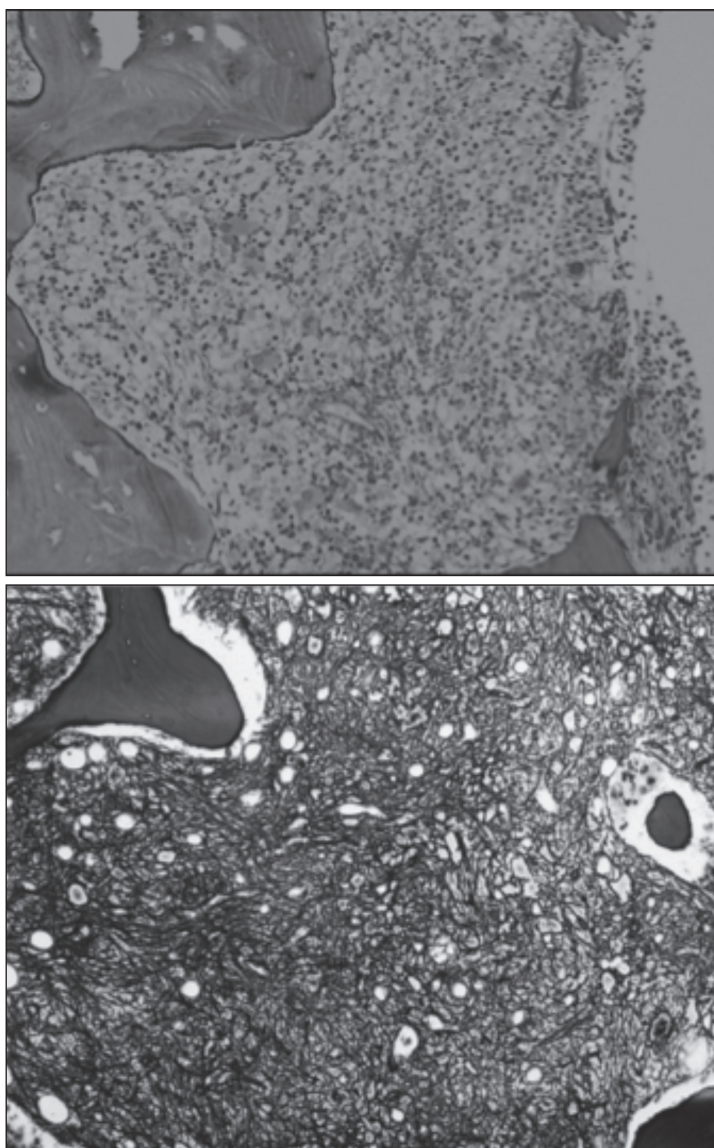


Figura 9. IHQ: CD34 en blastos 40X.

Figuras 10 11.
Reticulina de
Gomori 10x: MF 1 y 3.



El número de células positivas con p53 es significativamente mayor en los SMD hipocelulares que en la AA, siendo una herramienta más para el diagnóstico diferencial entre ambas entidades⁽⁹⁾.

Bcl- 2 es un regulador negativo de la apoptosis que se expresa en precursores mieloides inmaduros y se halla aumentado en las presentaciones de AREB y AREB-T.

Para resumir, si bien existen signos morfológicos que colaboran en la identificación de los SMD, es fundamental para la correcta interpretación que el patólogo haga del examen de la médula ósea, el conocimiento previo de la clínica, antecedentes familiares, laboratorio y aspirado medular del paciente. Los cambios morfológicos definidos como displási-

cos pueden verse en pacientes con alguna citopenia sin pertenecer al cuadro de SMD, como son algunas infecciones crónicas, deficiencias nutricionales, enfermedades autoinmunes y genético-metabólicas.

Por otra parte, diferentes desórdenes congénitos diseritropoyéticos pueden mostrar rasgos displásicos. Destaco la necesidad de realizar el diagnóstico diferencial entre los SMD hipocelulares y la AA por su diferente tratamiento, pronóstico y evolución. Los parches medulares de precursores eritroides inmaduros y la disminución de la granulopoyesis son altamente sugestivos de SMD hipocelular⁽¹⁰⁾.

Como en tantas otras patologías, este síndrome en adultos y en niños es diferente. Mientras que en los primeros la biopsia de MO es normo o hiper celu-

lar, tiene al menos 10% de células displásicas en 1 ó más líneas celulares y la fibrosis es menor al 15%, en los niños es más frecuentemente hipocelular, con displasia pronunciada en 2 ó más líneas celulares y fibrosis del 20 al 40%.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

9. Cha CH, Jeoung CHP, Chi HS. CD34 and p53 Immunohistochemical Stains Differentiate Hypocellular Myelodysplastic Syndrome (hMDS) from Aplastic Anemia and a CD34 Immunohistochemical Stain Provides Useful Survival Information for hMDS. *Ann Lab Med.* 2014;34:426-432.

10. Hasegawa D. The current perspective of low-grade myelodysplastic syndrome in children. *Int J Hematol.* 2016;103:360-364.

Bibliografía

1. Nathan and Oski's. Hematology and oncology of infancy and childhood; 8ª Ed 2015, vol 2, chapter 51, section XIV:597-1602.
2. Arber DA, Hasserjian RP. Reclassifying myelodysplastic syndromes: what's wherein the new WHO and why. *Hematology.* 2015:294-298.
3. Proytcheba MA, Wang SA. Myelodysplastic syndromes and therapy-related myeloid neoplasms. *Diagnostic Pediatric Hematopathology, First Ed Cambridge University,* 2011:253-271.
4. Aqil B, Punia JN, Curry CV et al. Are mycromegacaryocytes specific for refractory cytopenia of childhood (RCC)? A study of 38 pediatric patients with thrombocytopenia unrelated to RCC. *Leukemia Research.* 2016;47:84-87.
5. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica.* 2005;90:1128-1132.
6. Fu B, Jaso JM, Sargent RL et al. Bone marrow fibrosis in patients with primary myelodysplastic syndromes has prognostic value using current therapies and new risk stratification systems. *Modern Pathology.* 2014;26:681-689.
7. Ramos F, Robledo C et al. Bone marrow fibrosis in myelodysplastic syndromes: a prospective evaluation including mutational analysis. *Oncotarget.* 2016;7(21):30492-30503.
8. Ramos F, Fuertes Núñez M, Suárez-Vilela D et al. What does apoptosis have to do with clinical features in myelodysplastic syndrome? *Haematologica.* 2002;87:381-391.