

Diagnóstico de Síndromes Mielodisplásicos (SMD)

Nucifora E.¹, Zimmerman J.¹, Fazio P.², Prates M.V.³

¹Sección Hematología. Hospital Italiano, CABA

²Servicio de Hematología. HIGA San Martín, La Plata.

³Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Hospital Italiano, La Plata

Correspondencia: Dra Juliana Zimmerman. juliana.zimmerman@hospitalitaliano.org.ar,
Dra M.Virginia Prates. moprates@hotmail.com,
Dra Patricia Fazio. patriciagfazio@yahoo.com.ar.



ACTUALIZACIÓN

Fecha de recepción: 05-12-2010
Fecha de aprobación: 15-12-2010

HEMATOLOGIA, Vol. 14 N° 3: 103-107
Septiembre-Diciembre, 2010

Palabras claves: síndrome mielodisplásico, diagnóstico, morfología

Key words: myelodysplastic syndrome, diagnosis, morphology

INTRODUCCIÓN

Bajo el nombre de Síndromes Mielodisplásicos (SMD) se agrupan enfermedades primarias adquiridas de la médula ósea, que tiene en común características morfológicas que obedecen a profundas alteraciones en su biología, en su genética y en manifestaciones epigenéticas, en su relación con el microambiente medular y que se expresan por distintos grados de insuficiencia medular pudiendo, en algunos casos, terminar evolucionando a leucemias agudas con características peculiares¹.

La mielodisplasia, es una enfermedad de los adultos, con edad media de 70 años (80% de los casos en pacientes mayores de 60 años). Sin embargo puede presentarse en jóvenes y adultos jóvenes².

El diagnóstico de mielodisplasia en el contexto de una situación clínica no definida es sumamente difícil y depende de una construcción que ha de realizar el hematólogo luego de evaluar los antecedentes, la clínica del paciente, la sangre periférica en cuanto a su morfología y a sus valores absolutos y relativos, la bioquímica general, referida a la función renal, hepática, la bacteriología y virología, los datos de la médula ósea, tanto morfológicos como estructurales, dados por la anatomía patológica, las características fenotípicas, los estudios citogenéticos y moleculares.

La historia clínica debe tratar de establecer el tiempo y la severidad de las citopenias, el requerimiento transfusional, infecciones y hemorragias. Se deberán averiguar antecedentes de tratamientos previos y actuales, exposición a tóxicos, quimioterapia, radioterapia para descartar un SMD secundario. En estos casos es importante conocer el fármaco, el tiempo que ha mediado entre la administración y el cuadro actual. El estudio muy próximo de un paciente que ha recibido drogas citostáticas puede mostrar morfología displásica que no representa la entidad mielodisplasia.

Es necesario establecer comorbilidades y otras causas de citopenias que requieran evaluación.

El examen clínico del paciente es particularmente importante porque la mielodisplasia en sí misma no se acompaña de alteraciones. Todo hallazgo en el examen clínico deberá sugerir otras patologías o incluirse en las comorbilidades.

El motor de la investigación es la presencia de citopenia sostenida (al menos tres meses), definida por: hemoglobina menor a 11 g/dl, polimorfonucleares < 1500/mm³, plaquetas < 100000/mm³.

Desde el laboratorio general se deben evaluar aquellos datos que tengan directa relación con anemia: función renal, estudio del metabolismo del hierro: ferremia, ferritina, transferrina, saturación de transferrina, capacidad total de unión al hierro (TIBC)⁴ (se debe ser muy cuidadoso en el diagnóstico de anemia frente a ferropenia y es preferible reevaluar al paciente una vez corregida ésta), dosaje de eritropoyetina, dosajes de vitamina B 12 y ácido fólico (Tabla 1).

TABLA 1.- Estudios Requeridos para el diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico¹¹

Estudios a solicitar
Hematológico de sangre periférica
Aspirado, biopsia y valoración del hierro en médula ósea.
Dosaje de eritropoyetina
Dosaje de ácido fólico y vitamina B12
Metabolismo del hierro: ferritina sérica, TIBC, saturación de transferrina, ferremia
Evaluación de la función renal y hepática.
Serología para HIV y hepatitis
En posibles candidatos a trasplante de médula ósea y en aquellos con médula ósea hipoplásica, se debe realizar estudio HLA.

*TIBC: capacidad total de unión al hierro; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; HLA: antígenos de histocompatibilidad.

La presencia de enfermedad hepática, con o sin insuficiencia de síntesis, hiperesplenismo o hipertensión portal suponen un esfuerzo diagnóstico para descartar citopenias secundarias. La morfología suele ser confusa y, en estos casos los elementos propios de la mielodisplasia que no se observan en los casos de citopenias secundarias son la hipogranulación, las alteraciones pelguroides y los micromegacariocitos. Toda otra alteración morfológica carece de especificidad.

La sospecha o la presencia de enfermedades virales complican el diagnóstico. En el caso de HIV las citopenias y la morfología son compatibles, de manera que es de buena práctica solicitar una determinación diagnóstica viral ante la duda. Otros virus pueden ser responsables de alteraciones que pongan a la mielodisplasia como diagnóstico diferencial^{5,6}.

El estudio de médula ósea, con biopsia y aspirado, valoración del hierro medular, muestran las anomalías morfológicas y funcionales en la maduración hemopoyética, celularidad, porcentaje de blastos, sideroblastos anillados y fibrosis.

MORFOLOGÍA

En ausencia de marcadores biológicos para diagnosticar y estratificar pacientes con SMD, el estudio morfológico es esencial para definir la entidad y ubicar los grupos de riesgo, sin importar qué sistema de riesgo esté siendo utilizado.

Es imprescindible contar con buena calidad de preparados para poder evaluar los rasgos displásicos.

Todas las clasificaciones de los SMD dependen de la valoración de cambios displásicos en la médula ósea. Es de suma importancia el reconocimiento y el recuento de células blásticas tanto para el diagnóstico de LMA y SMD como para la estratificación de los SMD en los diferentes grupos pronósticos.

Componente Mieloide-Monocítico

Generalmente se asume que la definición de célula blástica es aplicada uniformemente por hematólogos y patólogos y que las mismas pueden ser identificadas y contadas fácilmente; lamentablemente esto no es así.

El grupo FAB⁷ definió blastos tipo I (agranulares) y tipo II (con gránulos escasos); luego Goasguen⁸ y colaboradores agregaron los blastos tipo III, con más de 20 gránulos azurófilos finos. En la clasificación FAB estas células eran categorizadas como promielocitos, por lo que la diferenciación e inclusión del blasto tipo III permitió recategorizar un alto porcentaje (aproximadamente 20-40%) de pacientes que estaban siendo sub-clasificados, lo que llevó a una mejor separación de las curvas de supervivencia de las diferentes categorías FAB de SMD.

En la práctica, los blastos tipo I y tipo II son distinguibles entre sí. Resulta difícil, en cambio, separar algunos blastos de los promielocitos, que son a menudo anormales en los SMD. Nos parece útil entonces definir: blastos: agranulares y granulares; promielocitos (Tabla 2)

- *Mieloblasto*: se define de acuerdo a muchas características nucleares, una relación núcleo/citoplasma alta, nucléolo fácilmente distinguible y generalmente (no invariablemente) cromatina nuclear fina. La forma del núcleo puede ser variable. Las características citoplasmáticas incluyen basofilia citoplasmática variable, puede o no presentar gránulos o bastones de Auer pero la zona del Golgi no es detectable. Los *mieloblastos en los SMD* deberían ser clasificados como agranulares y granulares. El blasto agranular se corresponde con el tipo I de la clasificación FAB y los granulares son células que presentan las características nucleares de las células blásticas pero poseen gránulos citoplasmáticos. Estas células incluyen tanto a los blastos tipo II de la clasificación FAB como a los

TABLA 2.- Categorías morfológicas de la serie mieloide^{7,8}

Promielocitos normales
Blastos agranulares y granulares (independiente del número de gránulos)
Promielocitos displásicos

tipo III descritos por Goasguen y colaboradores. Los blastos granulares deben ser diferenciados de los promielocitos.

- *Promielocitos*: sus características incluyen un núcleo central o excéntrico con cromatina que puede ser fina o intermedia. El nucléolo generalmente es fácilmente visible y prominente. La principal característica distintiva es la presencia de una zona visible correspondiente al área del Golgi: es una zona clara en el citoplasma. Otras características citoplasmáticas incluyen gránulos azurófilos uniformemente dispersos y en la mayoría de los casos presentan citoplasma basófilo⁹. Los *promielocitos displásicos* presentan las características distintivas de los promielocitos incluyendo un núcleo redondeado-oval o indentado, a menudo excéntrico, una zona correspondiente al Golgi, un núcleo con cromatina fina o gruesa y un nucleolo visible. Las características anormales que permiten reconocer a los promielocitos como displásicos incluyen basofilia citoplasmática menor o irregular, una zona del Golgi pobremente desarrollada, hipergranularidad o hipogranularidad y distribución irregular de los gránulos (en acúmulos).

Cuando se realiza un recuento diferencial de células en la médula ósea, el porcentaje de mieloblastos debe ser determinado de un recuento de por lo menos 500 células nucleadas, incluyendo el total al menos 100 células no eritroides para mejorar la precisión. Este recuento de al menos 500 células nucleadas es de suma importancia, especialmente cuando las células del linaje eritroide excede el 50% del total; en estos casos, el cálculo de los blastos debe hacerse asumiendo 100 para la progenie granulocítica.

El resto del componente granulocítico muestra progresión madurativa pero con características particulares: hay pérdida de la granulación que a veces hace difícil diferenciar elementos con núcleo maduro y citoplasma totalmente agranular. En los últimos estadios de la maduración las alteraciones que simulan Pelguer Hüet son importantes para el diagnóstico. Puede haber algunas otras características, como la concentración de la cromatina (clumped) y los neutrófilos con núcleo en anillo, pero son menos frecuentes.

La población monocítica, que suele estar aumentada en la Leucemia Mielomonocítica Crónica (nos

interesa particularmente la forma citopénica o displásica frente a la mieloproliferativa) presenta las mayores dificultades. Los estadios madurativos, del promonoblasto al monoblasto y al monocito suelen estar muy mal definidos desde la morfología y resulta imprescindible apoyarse en otras técnicas de diagnóstico, como la histoquímica con esterasas¹¹.

Componente Eritroide

La mayor parte de las alteraciones eritroides no son específicas de displasia (saqué la coma) sino que se comparten con anemia megaloblástica, nutricionales, secundarias a hepatopatías, infecciones virales, etc. Sí lo son bullas que emanan del citoplasma, con marcada basofilia.

- *Sideroblastos en anillo*: el pronóstico de los pacientes con anemia sideroblástica pura difiere del de los pacientes con anemia no sideroblástica, por lo que son necesarias definiciones claras y estandarizadas de los sideroblastos en anillo.

Los sideroblastos en anillo deben tener al menos 5 gránulos en una distribución perinuclear, estos gránulos pueden estar rodeando todo el núcleo, estar localizados en una porción del área perinuclear o cubrir al menos 1/3 del mismo. La definición de un sideroblasto en anillo es la de un eritroblasto con al menos 5 gránulos cubriendo al menos 1/3 de la circunferencia nuclear⁹.

La coloración nuclear usada para optimizar la demostración de las células eritroides pueden ser de distintos tipos, existe un gran número de coloraciones válidas como el rojo neutral, la fucsina básica, safranina, hematoxilina y Giemsa; así como coloración para la ferritina tipo H y coloraciones con anticuerpos policlonales para los gránulos sideróticos¹⁰.

Componente Megacariocítico

Los megacariocitos de las mielodisplasias son característicos, con variantes. El más típico y frecuente es el megacariocito unilobulado, en general más pequeño que el normal. En el síndrome 5q- hay un tipo de estos megacariocitos tan peculiar que su hallazgo sugiere fuertemente el diagnóstico.

El micromegacariocito es una célula peculiar: pequeña, muy basófila, mononucleada, y con una coro-

na, a veces muy tupida, de plaquetas a su alrededor. Se considera uno de los elementos diagnósticos de mielodisplasia.

Los megacariocitos grandes y multinucleados, que a veces pueden parecerse a los de los síndromes mieloproliferativos también integran el cuadro morfológico de las displasias.

ASPECTOS GENERALES DEL DIAGNÓSTICO

Esta descripción a nivel de cada célula resulta didáctica, pero en la realidad, si bien se buscan e identifican los elementos, prima la impresión de la visión general: la médula ósea de las mielodisplasias

en sí misma es diagnóstica, su conjunto, su aspecto general habla de mielodisplasia.

A partir de allí se inicia la tarea de enfrentar estos hallazgos con todo el resto de datos desde el laboratorio general, la citometría de flujo, la histoquímica, la histología, la inmunohistoquímica (fundamental CD 34 para identificar población blástica) (Tabla 3). No hay ninguna técnica que, por sí misma, sea capaz de establecer el diagnóstico con certeza: éste ha de surgir de la integración de todos los datos. Los criterios mínimos para diagnosticar SMD definidos por Valent y cols. se enuncian en la Tabla 4.

La citometría de flujo, permite valorar la presencia de blastos CD 34⁺, expresión aberrante de

TABLA 3.- Recomendaciones de la clasificación OMS¹⁶

Tinción con Wright-Giemsa
Recuento leucocitario diferencial en sangre periférica de 200 células, cuando es posible
Recuento diferencial de 500 células nucleadas de la médula ósea
Evaluación de celularidad, maduración y estroma
Confirmar porcentaje de blastos (frente a hiperplasia eritrodea contar los blastos sobre el total de granulocitos)
CD34 por citometría de flujo no recomendado como sustituto de la inspección visual: no todos los blastos son CD34 ⁺ y la muestra para citometría de flujo puede estar hemodiluida.
CD34 por inmuno histoquímica en BMO puede ser útil cuando el aspirado se hemodiluye o no puede obtenerse
Adecuado cilindro de biopsia (3-5 cm)

*BMO: biopsia de médula ósea

TABLA 4.- Criterios mínimos para diagnóstico³

Criterios Prerequisito
Citopenia constante en uno o más de los siguientes linajes:
Hemoglobina < 11g/dl; neutrófilos <1,5 x10 ⁹ /l,plaquetas <100 x10 ⁹ /l
Exclusión de otras causas hematopoyéticas ó no hematopoyéticas de desórdenes primarios para citopenias o displasia.
Criterios Decisivos
Displasia de al menos 10% de todas las células en uno ó más linajes en MO: mieloide, eritroide, megacariocítico ó más de 15% de sideroblastos anillados.
5-19 % de blastos en médula ósea.
Anomalías cromosómicas típicas por citogenética convencional o por FISH.
Co-criterios (para pacientes portadores de criterios A pero no B, o con características típicas por ej: anemia macrocítica con requerimiento transfusional)
Fenotipo anormal de células (eritroides o mieloides) de médula ósea claramente indicadoras de población monoclonal por Citometría de Flujo.
Signos moleculares evidentes de población monoclonal:Humara, Mutaciones puntuales (ej. RAS)
Reducción marcada y persistente en UFC de médula ósea y/o de células progenitoras de sangre periférica.

Se requiere al menos cumplir con los "Prerequisitos" y 1 criterio decisivo o relacionado. Sin 1 criterio decisivo pero, con 1 Co-criterio se denominaría "Altamente Sospechoso". Cariotipo más frecuentes: +8, -7, 20q-, otros sin otros criterios: "Altamente Sospechoso"

*CFU: Unidad formadora de colonia

marcadores de superficie, cambios en la densidad de la expresión de marcadores y co-expresión de marcadores anormales, descartar la presencia de clones PNH.

El estudio citogenético de gran importancia en el momento del diagnóstico, constituye un elemento fundamental en la valoración pronóstica.

Otras valoraciones adicionales deben ser tomadas en cuenta al momento del diagnóstico, y consideradas en situaciones especiales: estudio HLA en pacientes candidatos a trasplante de Médula Ósea, screening para HPN y HLA DR 15, es potencialmente útil para pacientes que se beneficiarían de tratamiento inmunosupresor^{12,13}.

Estudios genéticos adicionales como la mutación de Janus Kinase (JAK 2)¹⁴ y PDGFR β ¹⁵, ayudan en el diagnóstico diferencial de Síndromes Mielodisplásicos/ Mieloproliferativos y establecen que pacientes se podrían beneficiar de tratamientos específicos (por ejemplo con el uso de inhibidores de Tirosin Kinasa).

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos constituye un verdadero desafío, que involucra la correcta valoración de los datos clínicos, citológicos, anátomo-patológicos, citogenéticos, citometría de flujo y marcadores genéticos. Constituyen herramientas fundamentales que ayudan a evaluar las características de la enfermedad, el daño producido en forma secundaria (sobrecarga de hierro, sensibilización por transfusiones) a establecer el pronóstico y decidir la terapéutica adecuada.

La correcta evaluación de la morfología tiene un valor fundamental e indiscutible y continúa siendo uno de los pilares fundamentales para el diagnóstico.

Es necesaria una correcta evaluación inicial de la que surgirán los scores pronósticos, que permiten estimar la evolución e instaurar un manejo adecuado al riesgo: que tendrá como objetivo mejorar la calidad de vida, prolongar la sobrevida y en algunos casos lograr la curación.

BIBLIOGRAFÍA

- List AF, Vardiman J, Issa JP, DeWitte TM. Myelodysplastic syndromes. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004; 297-317.
- Kündgen A, Strupp C, Aivado M, et al. Myelodysplastic syndromes under the age of 50 years. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5358-5365.
- Valent P, Horny HP, Bennett JM, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: consensus statements and report from a working conference. *Leukemia Research* 2007; 31: 727-736.
- V Santini, PE Alessandrino, E Angelucci et al. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE SIES GIT-MO practice guidelines *Leukemia Research* 2010 (in press).
- Greenberg PL, Hoffman R, Benz E, Shatti S et al. The myelodysplastic syndromes, Hematology: Basic Principles and Practice, 3rd New York; *Churchill Livingstone* 2000: 1106-1129.
- Kalousti V, Kohlmeyer U, Maschek H et al. Comparison of bone marrow and hematologic findings in patients with human immunodeficiency virus infection and those with myelodysplastic syndromes and infectious diseases *Am J C in Patho* 1994; 101: 123-129.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 89-99.
- Goasguen J, Bennett J, Cox C, Hambley H, Mufti G, Flandrin G. Prognostic implication and characterization of the blast cell population in the myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 1991; 15: 1159-65.
- Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica* 2008; 93: 1712-1717.
- P. Steensma and J.M. Bennet. Mayo Clinic Proceedings; The Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis and Treatment; January 2006 ; Vol 81; N° 1; 104-13.
- Goasguen JE, Bennett JM, Bain BJ, et al. Morphological evaluation of monocytes and their precursors. *Hematologica* 2009; 94: 994-997.
- Dunn DE, Tanawattanacharoen P, Boccuni P, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure syndromes. *Ann Intern Med* 1999; 131: 401-408.
- Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM et al. HLA DR!% (DR") is overrepresented in myelodysplastic syndromes and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002; 100: 1570-1574.
- Steensma DP, Dewand GW, Lasho TL, et al The JAK 2 V617F activating tyrosine kinase mutation is an infrequent event in both "atypica" myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006; 106: 1207-1209.
- Magnusson MK, Meade L, Nakamura R et al, Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet derived growth factor beta receptor fusion oncogene. *Blood* 2002; 100: 1088- 1091.
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasm and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937-951.