

Síndromes mielodisplásicos. Aspectos diagnósticos con especial referencia a la nueva clasificación OMS/WHO

Cuadernos de Hematología

*Dr. Eduardo Ríos Herranz¹
Dr. José F. Falantes González²*

*¹ Servicio de Hematología y
Hemoterapia*

*Hospital Universitario Nuestra
Señora de Valme, Sevilla*

*² Servicio de Hematología y
Hemoterapia*

*Hospital Universitario
Virgen del Rocío, Sevilla*

Resumen

- El diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos (SMD) es un proceso integrado de aspectos clínicos, hallazgos morfológicos y citogenéticos, y al mismo tiempo de exclusión de otras causas secundarias de citopenias y alteraciones morfológicas reactivas.
- La actual clasificación WHO 2008 establece como cambios significativos los siguientes aspectos:
 - Pacientes con citopenia(s) refractaria sugestiva de SMD pero sin criterios morfológicos definitivos en los que se demuestra una alteración citogenética concreta que se pueden clasificar como posible SMD.
 - Inclusión de la categoría citopenia refractaria con displasia unilínea (CRDU), afectando a la serie eritroide, granulocítica y megacariocítica.
 - Supresión del subtipo citopenia refractaria con displasia multilinea y sideroblastos en anillo (CRDM-SA), quedando incluida dentro de la entidad CRDM, independientemente del porcentaje de sideroblastos en anillo
 - Valor pronóstico e importancia de la presencia de blastos en sangre periférica.

Síndromes mielodisplásicos. Aspectos diagnósticos con especial referencia a la nueva clasificación OMS/WHO

- Importancia de la realización de biopsia de médula ósea, especialmente en los casos de SMD hipoplásicos y para estudiar la severidad de la fibrosis.
 - Inclusión de una entidad provisional como es la citopenia refractaria de la infancia.
- Las técnicas de FISH ayudan a la determinación de alteración clonal como técnicas complementarias a la citogenética convencional, nunca como sustitutivas de ésta.
 - Se desconoce el valor pronóstico de determinadas alteraciones cuando sólo son identificadas por FISH y no por citogenética convencional.
 - No existen alteraciones fenotípicas determinadas por citometría de flujo patognomónicas de SMD, pero se han definido patrones fenotípicos con aceptable sensibilidad y especificidad.

Síndromes mielodisplásicos. Aspectos diagnósticos con especial referencia a la nueva clasificación OMS/WHO

Dr. Eduardo Ríos Herranz y Dr. José F. Falantes González

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales adquiridas de la célula madre hematopoyética que conducen a alteraciones en la diferenciación y maduración normal medular. Están definidos por la presencia de anomalías citomorfológicas, fallo medular progresivo e inestabilidad genética que conduce a un elevado riesgo de transformación a leucemia mieloblástica aguda (LMA). En fases iniciales predominan los mecanismos de apoptosis y muerte celular sobre los de proliferación, lo que justifica la presencia de las citopenias. En fases más avanzadas, por adquisición de nuevas alteraciones genéticas, se produce una situación de proliferación celular en una subclona que escapa del control y conlleva la evolución a LMA.

La causa se desconoce, pero en su patogenia intervienen factores internos (alteraciones genéticas y epigenéticas más anomalías en la traducción y transmisión de señales intracelulares) y externos (cambios del microambiente medular y deficiencias inmunológicas).

Los SMD constituyen probablemente una de las neoplasias mieloides más complejas de diagnosticar y clasificar, particularmente en los casos en los que el porcentaje de blastos en sangre periférica (SP) y médula ósea (MO) es bajo. Ello es debido a que el mayor peso diagnóstico recae sobre los aspectos morfológicos, si bien en las recientes clasificaciones OMS/WHO 2001 y 2008^{1, 2} se han incorporado

aspectos citogenéticos y clínicos a la hora de definir cada una de las entidades (tabla I). Pacientes con formas de SMD de bajo riesgo pueden presentar sólo ligeros cambios morfológicos. En aquellos casos en que los datos citológicos y citogenéticos no son concluyentes es inevitable incluso recurrir a la información aportada por datos inmunofenotípicos (básicamente por citofluorometría) o moleculares. En la aproximación diagnóstica inicial de un paciente con sospecha de SMD, además de los aspectos diagnósticos esenciales detallados en las distintas clasificaciones es imprescindible realizar al mismo tiempo una estratificación pronóstica (por IPSS, WPSS, etc.)^{3, 4} que permita ofrecer la mejor opción terapéutica disponible.

Abordaje citomorfológico del diagnóstico de los SMD. Cambios más significativos de la nueva clasificación OMS/WHO 2008

Aunque la reciente edición de 2008 de la Clasificación OMS/WHO para SMD incluye una serie de cambios significativos en el diagnóstico⁵, sin embargo, hay una serie de supuestos que se mantienen respecto a la edición previa:

1. Los criterios morfológicos mínimos exigibles para el diagnóstico de SMD no cambian de los establecidos con anterioridad: al menos un 10% de las células de como mínimo una línea mieloides en MO (eritroide, granulocítica o megacariocítica) deben presentar rasgos inequívocos de displasia para esa línea (y este porcentaje de células

Tabla I

Clasificación de los SMD según OMS/WHO 2008. Resumen

Subtipo	Hallazgos en sangre periférica	Hallazgos en médula ósea
Citopenias refractarias con displasia unilínea (CRDU: Anemia, neutropenia y trombopenia refractarias)	Uni/bicitopenia	Displasia unilínea (>10%) <5% blastos <15% sideroblastos anillo
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA)	Anemia No blastos	Displasia serie eritroide únicamente >15% sideroblastos anillo <5% blastos
Citopenia refractaria con displasia multilínea (CRDM)	Citopenia(s), <1% blastos, no Auer, <1x10 /l monocitos	Displasia >10% en al menos 2 líneas <5% blastos, no Auer +/-15% sideroblastos anillo
Anemia refractaria con exceso de blastos-1 (AREB-1)	Citopenia(s) <5% blastos, no Auer <1x10 /l monocitos	Displasia uni/multilínea 5-9% blastos No Auer
Anemia refractaria con exceso de blastos-2 (AREB-2)	Citopenia(s) 5-19% blastos ±Auer <1x10 /l monocitos	Displasia uni/multilínea 10-19% blastos ±Auer
SMD no clasificable	Citopenias <1% blastos	No requisitos previos Displasia y <5% blastos Displasia <10% y alteraciones citogenéticas relacionadas a SMD
SMD del(5q) aislado	Anemia Plaquetas normal/elevadas <1% blastos	5q31 aislada Megacariocitos hipobulados <5% blastos, no Auer

displásicas debe aparecer en el informe morfológico de cada línea).

2. Se deben excluir causas secundarias de cambios displásicos (mielodisplasia no es siempre sinónimo de SMD). En caso de citopenias

con ausencia de las alteraciones citogenéticas relacionadas con SMD, no incremento de blastos en MO y SP, y menos de 15% de sideroblastos anillados, se recomienda un periodo de observación de 6 meses con repetición del estudio

Síndromes mielodisplásicos. Aspectos diagnósticos con especial referencia a la nueva clasificación OMS/WHO

Dr. Eduardo Ríos Herranz y Dr. José F. Falantes González

en MO para asegurar que los cambios morfológicos y clínicos persisten y no se trata de eventos secundarios.

Los principales cambios respecto al diagnóstico y la clasificación actual de los SMD se pueden resumir en los siguientes aspectos:

1. Ante hallazgos clínicos y analíticos sugestivos de SMD, pero sin rasgos morfológicos en MO concluyentes para SMD, se puede emitir el diagnóstico de SMD si presenta alguna alteración citogenética concreta (tabla II), con la excepción de algunas anomalías cromosómicas, particularmente del(20q), +8 y -Y, que pueden aparecer en pacientes con otras entidades en cuyo seguimiento prolongado no aparecen cambios morfológicos de SMD. La pérdida de cromosoma Y parece asimismo un fenómeno que puede relacionarse con el envejecimiento.
2. Se reconocen los casos con displasia unilínea que previamente eran considerados como SMD inclasificables, incorporando de esta manera pacientes con displasia unilínea asociada bien a anemia refractaria (displasia eritroide unilínea), neutropenia refractaria (disgranulopoyesis) o trombocitopenia refractaria (displasia megacariocítica unilínea) que presenten menos de 1% blastos en SP y

Tabla II

Alteraciones citogenéticas recurrentes consideradas como sugestivas de SMD en el contexto de citopenia(s) persistente sin causa evidente y en ausencia de hallazgos morfológicos definitorios de SMD

-7/del(7q)
t(11;16)(q23;p13.3)
-5/ del(5q)
t(3;21)(q26.2;q22.1)
i(17q)/ t(17p)
t(1;3)(p36.3;q21.1)
-13/del(13q)
t(2;11)(p21;q23)
del(11q)
inv(3)(q21;q26.2)
del(12p)/t(12p)
t(6;9)(p23;q34)
del(9q)
idic(X)(q13)
cariotipo complejo (3 ó más alteraciones que incluyan 1 ó más de las anteriores)

menos de 5% blastos en MO, pero siempre con más de 10% de células displásicas en una línea mieloide. Se permite además que un paciente sea incluido en una de estas categorías si presenta displasia unilínea aun cuando presente uni o bicitopenia en SP, mientras que si presenta pancitopenia queda incluido dentro del subgrupo de SMD no clasificable.

3. Clásicamente, el 80% de los casos de SMD se caracterizan por hiper celularidad en MO al diagnóstico, mientras que una minoría de pacientes presentan MO hipocelular o fibrótica. En los casos con MO hipocelular se puede plantear la dificultad diagnóstica con otras entidades relacionadas, como la aplasia medular. La clasificación actual no contempla los casos de SMD hipocelular o fibrótico como entidades independientes. En estos casos, si el paciente reúne criterios diagnósticos de SMD, éste se debe acompañar del calificativo de “hipocelular” o “con fibrosis”. En este sentido, un aspecto importante a recordar en el proceso diagnóstico de los SMD es la conveniencia de realizar biopsia de MO, que permite evaluar de forma más adecuada la celularidad medular, la presencia de fibrosis como factor pronóstico adverso así como la cuantificación de agregados de blastos, que de otra forma podrían pasar inadvertidos en el aspirado medular, y puede llevar a considerar de forma errónea a un paciente como SMD de bajo riesgo. De

hecho, la mayor parte de SMD con fibrosis se acompañan de exceso de blastos por inmunohistoquímica en la biopsia de MO y son de curso clínico agresivo, mientras que los casos de SMD con hipocelularidad se clasifican en su mayor parte dentro de los subgrupos de bajo riesgo.

4. Otro aspecto novedoso es el relacionado con la presencia de blastos en SP. La edición 2001 de la clasificación OMS/WHO no establecía el valor pronóstico de la presencia de blastos en SP. La clasificación actual incluye a pacientes con 2-4% blastos en SP dentro del subtipo AREB-1 incluso cuando el porcentaje de blastos en MO es inferior al 5%. Del mismo modo, pacientes con 10-19% blastos en SP se incluyen en la clasificación actual como AREB-2.

5. Por último, esta última edición revisada incluye como entidad provisional la denominada citopenia refractaria de la infancia (CRI). La edición previa no establecía diferencias entre los aspectos clínicos y morfológicos de los SMD entre pacientes adultos y pediátricos. Esta categoría de CRI se caracteriza por la presencia de citopenia(s) persistente(s) con displasia en al menos 2 líneas celulares, menos de 2% blastos en SP y menos de 5% blastos en MO. En estos casos se observa con frecuencia una MO hipocelular y en ausencia de alteraciones citogenéticas es a veces difícil realizar el diagnóstico diferencial con casos de

Síndromes mielodisplásicos. Aspectos diagnósticos con especial referencia a la nueva clasificación OMS/WHO

Dr. Eduardo Ríos Herranz y Dr. José F. Falantes González

aplasia medular. Por este motivo aún se considera como entidad provisional en la actual clasificación. Por lo que respecta a los casos en edad infantil con 2-19% blastos en SP y 5-19% en MO se mantienen idénticos criterios que para SMD de edad adulta.

Papel del estudio citogenético en el diagnóstico de los SMD

Las anomalías cromosómicas en pacientes con SMD no sólo confirman el carácter clonal de la alteración sino también son predictoras de pronóstico, tanto respuesta a tratamiento como progresión a LMA y supervivencia global. Las alteraciones más frecuentes son la pérdida total o parcial de un cromosoma seguida de la existencia de trisomías; en cambio las traslocaciones son menos frecuentes y suelen afectar a los cromosomas 1, 3, 5, 7 y 17. No obstante, sólo 40-50% de casos van a presentar alteraciones por citogenética convencional. En los casos en que se dispone de pocas metafases se recomienda como técnica complementaria (nunca sustitutiva) la determinación de clonalidad por hibridación *in situ* fluorescente (FISH). Las técnicas de FISH tienen la ventaja de que pueden realizarse en células en metafase e interfase y además son capaces de revelar alteraciones crípticas o bien sólo presentes en pequeñas subclonas dentro de la población general. Además, pueden ser usadas tanto en células de MO como de SP y tanto en muestras frescas como ya previamente fijadas, con la salvedad de que un estudio normal en SP no descarta

una alteración clonal en MO. Por tanto, estas técnicas se han mostrado de gran interés en el estudio de los SMD y su uso es progresivamente creciente. El principal inconveniente de la técnica de FISH basada en sondas centroméricas o específicas para secuencias concretas (entre ellas las sondas de fusión para la detección de traslocaciones) es que no analizan globalmente todo el genoma, por lo que la sensibilidad del estudio va a depender en buena medida del número de sondas utilizadas y los puntos de corte definidos en cada laboratorio para interpretar los estudios. De acuerdo con la disponibilidad de sondas comercializadas, las principales regiones y cromosomas analizados por FISH son 5q31, 7q31, 20q12, 11q23/MLL y 17p13/TP53, y CEP5, CEP7, CEP8 y CEPY, respectivamente. Como alternativa, las técnicas de FISH multicolor (m-FISH, FISH de 24 colores o SKY-FISH) pueden usarse para caracterizar cromosomas marcadores y alteraciones complejas. Sin embargo, esta técnica sí que exige cultivo celular para obtención de metafases. Además, su elevado coste la convierte más en una técnica de investigación que asistencial.

La mayor experiencia de la FISH en SMD proviene de pacientes con citogenética normal. En estos casos existe controversia respecto a la capacidad para identificar mediante FISH alteraciones no detectadas mediante técnicas de citogenética convencional. Así, mientras algunos grupos no encuentran ventaja adicional con la inclusión de la FISH en el diagnóstico

genético de los SMD cuando el estudio citogenético es normal⁶ otros son capaces de detectar alteraciones adicionales en 15-30% de pacientes y casi la mitad de ellos empeoran su IPSS. Característicamente, los pacientes con FISH anómala pero cariotipo normal suelen mostrar mayor porcentaje de blastos en MO y padecer SMD de subtipos OMS/WHO e IPSS más adversos. La ventaja de la FISH sobre la citogenética convencional se produce fundamentalmente en dos circunstancias. En primer lugar, a la hora de detectar poblaciones menores aneuploides (por monosomía o trisomía), como subclonas con del(7) ó +8 que se sabe presentan menos capacidad de división. En segundo lugar, en la capacidad de la FISH para detectar deleciones crípticas en 5q13, 12p13, 17p13 y 20q12 y duplicaciones de TP53 ya que el tamaño de la deleción o duplicación está más allá del poder de resolución de la técnica de cariotipo de bandas G (habitualmente 10 megabases). Hay datos aún no aclarados, como el significado de la detección de subclonas minoritarias con alteraciones genéticas detectadas por FISH, así como el diferente significado pronóstico de determinadas alteraciones genéticas, como es el caso de la pérdida del cromosoma 7, bien conocida cuando se identifica por citogenética convencional y menos definida cuando lo ha sido por FISH.

La citometría de flujo en el diagnóstico de los SMD

Los primeros estudios mediante citometría de flujo (CMF) en células pro-

cedentes de MO de pacientes con SMD reflejaban generalmente incremento de las células CD34, lo cual se correlacionaba con el porcentaje de blastos y con el pronóstico. La Conferencia sobre SMD de Viena de 2006 y la de la European Leukemia Net (ELN) de Amsterdam de 2008 aprobaron el estudio por CMF como técnica de ayuda para el diagnóstico y definición de pronóstico de los SMD. En la primera, que reunió miembros de los grupos US National Comprehensive Cancer Network (NCCN), International Working Group (IWG) y de la propia ELN se definieron los criterios mínimos de diagnóstico de los SMD⁷. Para ello estableció 3 grupos de criterios diagnósticos: pre-requisitos, constituidos por 2 criterios que se exigen que siempre estén presentes, criterios decisivos, constituidos por 3 criterios de los que al menos se exige uno, y co-criterios (tabla III), uno de ellos la detección de alteraciones por CMF. Si un paciente que cumple los 2 pre-requisitos pero carece de al menos un criterio decisivo presenta algún co-criterio no alcanza el diagnóstico cierto de SMD pero es englobado bajo el diagnóstico de alta sospecha de SMD.

La CMF, en cambio, adolece de ciertas desventajas, como la ausencia de estandarización de la técnica (lo que implica importante variabilidad entre laboratorios) y la necesidad de una experiencia suficiente para la interpretación de los estudios, lo que ha generado una importante controversia en la utilidad de esta técnica para esta patología. Aun así, la CMF

Síndromes mielodisplásicos. Aspectos diagnósticos con especial referencia a la nueva clasificación OMS/WHO

Dr. Eduardo Ríos Herranz y Dr. José F. Falantes González

Tabla III

Criterios mínimos diagnósticos de SMD
A) Pre-requisitos
<ul style="list-style-type: none">• Citopenia constante en serie roja (hemoglobina <11 g/dl), blanca (neutrófilos <1.500/μl) o megacariocítica (plaquetas <1000.000/μl) al menos por 6 meses• Exclusión de todos los otros trastornos hematopoyéticos o no que puedan ser causa de citopenia/displasia
B) Criterios decisivos
<ul style="list-style-type: none">• Displasia en al menos 10% de todas las células de una línea en médula ósea o más de 15% de sideroblastos en anillo en tinción para hierro• 5-19% de blastos en médula ósea• Anomalías cromosómicas típicas por citogenética convencional o por FISH
C) Co-criterios (para pacientes que cumplen criterios A pero no B)
<ul style="list-style-type: none">• Fenotipo anómalo de células de médula ósea claramente indicativas de población monoclonal de línea eritroide y/o mielóide por citometría de flujo• Signos moleculares claros de una población de células monoclonales por técnica HUMARA, <i>chip</i> de perfil génico a análisis de mutación puntual• Reducción marcada y persistente de formación de colonias (y/o formación de <i>clusters</i>) en médula ósea y/o progenitores circulantes (ensayo CFU)

Adaptado de Valent et al 2007

puede detectar anomalías inmunofenotípicas en casos en los que la morfología y citogenética combinadas no son diagnósticas para SMD. En los últimos años se han ido publicando estudios que han demostrado no sólo utilidad diagnóstica sino también pronóstica al hallarse correlación entre las alteraciones fenotípicas con el diagnóstico FAB, con los índices IPSS y WPSS, con la dependencia transfusional, con el riesgo de progresión e incluso con la respuesta al trasplante hemopoyético^{8,9}.

La utilidad diagnóstica de la CMF en los SMD se sustenta en que la aparición de los antígenos celulares de superficie en la hematopoyesis nor-

mal es un proceso complejo y altamente regulado que se ve alterado en la enfermedad mielodisplásica. No existen marcadores diagnósticos patognomónicos de SMD por CMF, es decir, no existen antígenos cuya positividad o negatividad brinden un diagnóstico cierto de SMD. Esto es comprensible por el propio hecho de que los SMD son en realidad un conjunto muy heterogéneo de entidades. No obstante, esta técnica es capaz de detectar anomalías en el patrón de expresión de diversos antígenos de membrana respecto a la normalidad en las diferentes poblaciones celulares tanto de SP como de MO que incrementan la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de SMD^{8,10}.

Las anomalías identificables por CMF se pueden resumir en 4 tipos:

- 1) pérdida del patrón madurativo normal (co-expresión de antígenos de diferentes fases de maduración, expresión antigénica anómalamente homogénea, etc.),
- 2) intensidad de expresión antigénica alterada (por incremento o disminución de expresión),
- 3) expresión aberrante de antígenos de diferente linaje (infidelidad de línea) y
- 4) alteraciones del patrón de dispersión ortogonal generalmente por hipogranularidad.

Estos patrones anómalos en realidad reflejan las anomalías de maduración y diferenciación celular que subyacen a la hematopoyesis displásica. Las alteraciones fenotípicas pueden identificarse desde la propia célula madre mieloide y linfoide hasta los elementos celulares más maduros de SP. Sin embargo, no hay que olvidar que en otras situaciones pueden detectarse patrones anómalos de expresión fenotípica como en la aplasia medular, la hemoglobinuria paroxística nocturna, sepsis y procesos inflamatorios, anemia megaloblástica o tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético, entre otras. Igualmente existen variaciones individuales asociadas a polimorfismos que se traducen en diferente expresión de CD33 en la población mieloide madura o falta de expresión de CD16 en los segmentados.

La capacidad de identificar alteraciones inmunofenotípicas va a depender del panel de marcadores utilizado. Dado que el número de marcadores de la línea mielomonocítica es amplio, hasta un 98% de casos de SMD van a presentar aberraciones fenotípicas en esta línea, con una media de 4 y un rango de 1 a 7. En cambio, la detección de alteraciones en serie roja cae a 77%¹⁰. Cuando se analizan linfocitos, basófilos, mastocitos o células de estirpe dendrítica no es posible identificar cambios fenotípicos relevantes¹¹.

Dentro del proyecto European LeukemiaNet se ha elaborado un documento de consenso que busca la estandarización en el procesamiento e interpretación de los SMD por CFM⁸. La tabla IV recoge las alteraciones que fueron consideradas más relevantes por este grupo de trabajo. Se han definido sistemas de puntuación pronóstica para MO¹² y para SP¹³ basados en paneles de 13 y 4 anticuerpos monoclonales, respectivamente (tablas V y VI). Las alteraciones más frecuentes detectadas en MO son la presencia de mieloblastos de fenotipo anómalo, al patrón anómalo de expresión CD13/CD16 y la expresión aberrante de CD56 en células mieloides y monocíticas. La máxima sensibilidad y especificidad de este *score* es 70 y 93%, respectivamente. Este sistema presenta correlación con el grado de mielopoyesis ineficaz, con el riesgo citogenético según los criterios del IPSS y, lo que es más importante, con el riesgo de recaída y supervi-

Síndromes mielodisplásicos. Aspectos diagnósticos con especial referencia a la nueva clasificación OMS/WHO

Dr. Eduardo Ríos Herranz y Dr. José F. Falantes González

Tabla IV

Definición de aberrancias inmunofenotípicas por citometría de flujo en SMD*
Compartimento mielóide inmaduro
Incremento % mieloblastos Patrón anómalo de la dispersión ortogonal (SSC) Intensidad anómala de CD45, HLA-DR, CD34 y/o CD117 Expresión aberrante de CD11b y/o CD15 Expresión aberrante (infidelidad de línea) de marcadores linfoides (TDT, CD19, CD7, CD56)
Compartimento mielóide maduro
Patrón anómalo de la dispersión ortogonal (SSC) Intensidad anómala de CD45, CD13, CD33, CD11b, CD15, CD16, CD65 y CD64 Expresión aberrante de CD34, CD56 y/o CD14 Pérdida de expresión de CD10 en segmentados Expresión aberrante (infidelidad de línea) de marcadores linfoides (CD2, CD19, CD7)
Compartimento monocítico
Incremento o disminución % monocitos Intensidad anómala de CD14, CD36, CD64, CD13 y/o CD33 Patrón aberrante CD11b/HLA-DR Expresión anómala de CD56 Expresión aberrante (infidelidad de línea) de marcadores linfoides (CD2, CD19, CD7)
Compartimento eritroide
Expresión anómala de CD71 Disminución de la expresión de CD36 Patrón aberrante de CD71/CD235a

Adaptado de van de Loosdrecht et al (2009)

vencia global postrasplante en análisis multivariante. Los pacientes con AREB-1 presentan un score superior a aquellos con CRDM y éstos a su vez tienen un score superior a los pacientes con AR y ARSA. En SP el algoritmo muestra una sensibilidad del 73% y una especificidad del 90%.

Uno de los temas de mayor interés analizado en los SMD ha sido la dis-

tribución de las diferentes subpoblaciones de progenitores inmaduros. Las células blásticas en los SMD suelen presentar un fenotipo más inmaduro que en la LMA y en general se van a caracterizar por su aberrancia, más por co-expresión de marcadores de maduración que por infidelidad de línea. La expresión de CD10 y CD15 (marcadores mieloides de maduración) son propios de los SMD de bajo riesgo, mientras que la

Tabla V

Score inmunofenotípico por citometría de flujo en sangre periférica

Definición	Puntuación	
	1-2 D.E.*	> 2 D.E.
Disminución SSC#	1	2
Incremento** de expresión de CD66b	1	2
Incremento de expresión de CD11a	1	2
Pérdida de expresión de CD10	2	
Expresión anómala de CD116	2	

* desviación estándar.

expresado como cociente entre media geométrica de SSC de la población mielóide dividido entre media geométrica de linfocitos.

**expresado como intensidad media geométrica de fluorescencia dividido por intensidad media geométrica de autofluorescencia.

Tabla VI

Score inmunofenotípico por citometría de flujo en médula ósea*

Definición	Score
Ninguna alteración fenotípica	0
Una única alteración en granulocitos o monocitos	1
Una única alteración en granulocitos y en monocitos o 2 ó 3 alteraciones en granulocitos o en monocitos o expresión de CD34 en granulocitos o en monocitos o infidelidad de línea en granulocitos o en monocitos	2
4 ó más alteraciones en granulocitos o en monocitos	3
2 ó 3 alteraciones en granulocitos y en monocitos	4
% normal de mieloblastos, con alteraciones fenotípicas y ratio mielo/linfoide <1	1 punto adicional
% incrementado de mieloblastos anormales (5-10%)	2 puntos adicionales
% incrementado de mieloblastos anormales (11-20%)	3 puntos adicionales
% incrementado de mieloblastos anormales (>20%)	4 puntos adicionales

* adaptado de Wells et al (2003)

expresión de CD7 y CD117 (marcadores más inmaduros) caracterizan a los SMD de alto riesgo¹⁴. Además, la co-expresión de CD7 es un marcador de mal pronóstico ya que se asocia a mayores necesidades transfu-

sionales y a una supervivencia global y supervivencia libre de transformación más cortas⁸. En pacientes con SMD de bajo riesgo según FAB o IPSS, la fracción de progenitores más inmaduros (con intensa expre-

Síndromes mielodisplásicos. Aspectos diagnósticos con especial referencia a la nueva clasificación OMS/WHO

Dr. Eduardo Ríos Herranz y Dr. José F. Falantes González

sión de CD34 y débil de CD38) es baja al igual que en condiciones normales. En SMD de alto riesgo se produce incremento de esta subpoblación de progenitores más inmaduros, al igual que en las LMA secundarias

y a diferencia de las *de novo*. Además, el incremento de estos progenitores inmaduros se asocia a empeoramiento clínico independientemente del porcentaje de blastos en MO¹⁵.

Bibliografía

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2001.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008.
3. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* Mar 15 1997;89(6):2079-2088.
4. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* Oct 2005;23(30):7594-7603.
5. Wardiman JW, Thiele J, Arber DA et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* Jul 30 2009;114(5):937-951.
6. Cherry AM, Brockman SR, Paternoster SF et al. Comparison of interphase FISH and metaphase cytogenetics to study myelodysplastic syndrome: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study. *Leuk Res* 2003 Dec;27(12):1085-90.
7. 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. *Leuk Res* 2007 Jun;31(6):727-36.
8. van de Loosdrecht AA, Alhan C, Béné MC et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: report from the first European LeukemiaNet working conference on flow cytometry in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2009 Aug;94(8):1124-34.
9. Scott BL, Wells DA, Loken MR et al. Validation of a flow cytometric scoring system as a prognostic indicator for posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2008 Oct 1;112(7):2681-6.
10. Stetler-Stevenson M, Arthur DC, Jabbour N et al. Diagnostic utility of flow cytometric immunophenotyping in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2001 Aug 15;98(4):979-87.
11. Matarraz S, López A, Barrena S et al. Bone marrow cells from myelodysplastic syndromes show altered immunophenotypic profiles that may contribute to the diagnosis and prognostic stratification of the disease: a pilot study on A series of 56 patients. *Cytometry B Clin Cytom* 2010 May;78(3):154-68.
12. Wells DA, Benesch M, Loken MR et al. Myeloid and monocytic dyspoiesis as determined by flow cytometric scoring in myelodysplastic syndrome correlates with the IPSS and with outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003 Jul 1;102(1):394-403.
13. Cherian S, Moore J, Bantly A et al. Peripheral blood MDS score: a new flow cytometric tool for the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Cytometry B Clin Cytom* 2005 Mar;64(1):9-17.
14. Ogata K, Nakamura K, Yokose N et al. Clinical significance of phenotypic features of blasts in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002 Dec 1;100(12):3887-96.
15. Monreal MB, Pardo ML, Pavlovsky MA et al. Increased immature hematopoietic progenitor cells CD34+/CD38dim in myelodysplasia. *Cytometry B Clin Cytom* 2006 Mar;70(2):63-70.