

Hallazgos morfológicos en síndromes mielodisplásicos

Morphological findings in myelodysplastic syndromes

» Manuela Palacio Lavid Esp ^{*1,2}



» Patricia E. Jaramillo Arbeláez Esp MSc ¹



» Kenny Mauricio Gálvez MD Esp³



¹ Universidad de Antioquia

² Ayudas diagnósticas SURA

³ Hospital Pablo Tobón Uribe

Recibido el 14 de febrero de 2021; Aceptado el 11 de junio de 2021

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.117>

Resumen

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de neoplasias clonales de las células hematopoyéticas de la médula ósea, las cuales generan alteraciones funcionales, citopenias, hemopoyesis ineficaz y por ende anemia, infecciones recurrentes y sangrado. Esta revisión se realizó con el propósito de resaltar la importancia de la evaluación microscópica de los cambios morfológicos en las diferentes líneas mieloides. Desde 2016 la OMS los clasificó así: con displasia unilínea, con sideroblastos en anillo, con displasia multilineal, con exceso de Blastos tipo 1 y tipo 2, con delección aislada del 5q, no clasificable y SMD de la infancia y citopenia refractaria de la infancia. El diagnóstico se realiza con diferentes metodologías, como el inmunofenotipo por citometría de flujo, la citogenética y las displasias morfológicas en sangre periférica y médula ósea, las cuales revelan el tipo de mielodisplasia, y el pronóstico del paciente. Las displasias se presentan en una o más líneas celulares y son más relevantes los cambios en el núcleo, como la cariorrexis, los puentes internucleares en la línea eritroide, la alteración en la lobulación, forma y número de apéndices cromatínicos en granulocitos. El citoplasma puede presentar depósitos de hierro como sideroblastos en anillo, hipogranulación, gránulos aberrantes tipo Chediak, granulaciones tóxicas o mixtas y la presencia de micromegacariocitos. Además, puede presentar tamaños pequeños y cambios megaloblásticos. Los cambios morfológicos en periferia son el primer acercamiento al diagnóstico de displasia, razón por la cual se requiere fortalecer la lectura de sangre periférica y médula ósea en 100X, asociada a los conteos celulares, con el fin de realizar un diagnóstico oportuno del Síndrome Mielodisplásico.

Palabras claves: Anemia; leucemia mieloide aguda; médula ósea; trombocitopenia; leucopenia; hallazgos morfológicos y microscópicos.

* **Autor para correspondencia:** Patricia E. Jaramillo Arbeláez. Bacterióloga, Esp. MS en hematología.

Correo electrónico: pelena.jaramillo@udea.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.117>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Abstract

Myelodysplastic Syndromes (MDS) are a group of diverse clonal hematopoietic disorders manifested by morphologic dysplasia in hematopoietic cells and by bone marrow failure, characterized by ineffective hematopoiesis that generates functional alterations, cytopenias, anemia, recurrent infections, and bleeding. It occurs between 65 and 70-year-old patients, especially those who have comorbidities that decrease the therapeutic response. In 2016 the world health organization classified them as MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD), MDS with ring sideroblasts (MDS-RS), MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD), MDS with excess blasts (MDS-EB) type 1 (MDS-EB-1), and type 2 (MDS-EB-2), MDS with isolated del(5q), MDS unclassifiable (MDS-U), and Refractory cytopenia of childhood (RCC). The diagnosis can be assessed by different methodologies; such as immunophenotype by flow cytometry, cytogenetics, and morphological observation of dysplasia in peripheral blood and bone marrow, which reveal the type of myelodysplasia and the prognosis of the patient. Dysplasia can occur in one or more cell lines, being the most relevant the changes in the nuclei, such as karyorrhexis, internuclear bridging in the erythroid lineage; also abnormal chromatin changes in granulocytes (lobulation, shape, and number alterations), small size, and megaloblastic changes; and in the cytoplasm the presence of iron deposits such as ringed sideroblasts, hypogranulation, aberrant Chediak-type granules, toxic or mixed granulations, and presence of micromegakaryocytes. The morphological changes in the peripheral blood are the first approach to diagnose dysplasia, which is why it is necessary to strengthen the observation of peripheral blood and bone marrow smears in 100X, associated with cell counts, to ensure a timely diagnosis of the Myelodysplastic Syndrome.

Key words: Anemia; leukemia myeloid acute; bone marrow; thrombocytopenia; leukopenia; morphological and microscopic findings.

Introducción

El Síndrome Mielodisplásico (SMD) representa una de las neoplasias hematológicas más comunes en países occidentales; su incidencia anual es de 3-5 casos por 100.000 habitantes y en mayores de 70 años es superior a 20 por 100.000 habitantes.⁽¹⁻⁴⁾

Se presenta en adultos mayores con una mediana de edad entre 65 y 70 años; es menos común en niños y adultos jóvenes y generalmente se asocia con la presencia de comorbilidades (al menos la mitad presenta una comorbilidad al diagnóstico),⁽⁵⁾ lo cual dificulta el diagnóstico y el manejo terapéutico.⁽¹⁾

La predisposición a la adquisición del SMD está relacionada con las condiciones de cada paciente, sus antecedentes personales y el riesgo al que estén expuestos a las alteraciones genéticas propias de cada individuo.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los SMD están incluidos en las neoplasias

mieloides, junto con las neoplasias mieloproliferativas, las neoplasias mielodisplásicas / mieloproliferativas y las leucemias mieloides agudas.⁽²⁾

El diagnóstico se basa en los hallazgos morfológicos mieloides observados en el extendido de sangre periférica (ESP), la biopsia de médula ósea (BMO), el aspirado de médula ósea (AMO), y pruebas complementarias como la citometría de flujo (CF), la citogenética y la biología molecular (BM). Se relaciona con el grado de citopenias, el número de líneas celulares afectadas, la presencia de blastos en SP y/o MO y anomalías citogenéticas,^(1,6) aspectos que en conjunto según la OMS clasifican el SMD y evalúan el pronóstico y la progresión de la enfermedad.

El reconocimiento de los hallazgos morfológicos es esencial para definir y clasificar la enfermedad y tener en cuenta el porcentaje de displasia;⁽⁷⁾ para ello se requiere contar con una buena calidad de la muestra, del extendido y la coloración. Asimismo, se necesita de la

experticia del observador para evaluar los cambios morfológicos en núcleo y citoplasma, además del correcto reconocimiento y recuento de las células blásticas, para lograr así, no sólo el diagnóstico, sino también, esclarecer la progresión a una leucemia mieloide aguda (LMA).⁽⁷⁾

Además de la alteración cuantitativa y morfológica, el daño en la función celular es otra característica de importancia en esta patología; es así como los precursores eritroides presentan una respuesta disminuida a la eritropoyetina, y ello contribuye al desarrollo de la anemia. Los granulocitos maduros presentan una disminución de la actividad mieloperoxidasa, entre otras alteraciones, lo que conlleva a incrementar el riesgo de infecciones, y las plaquetas son habitualmente hipofuncionantes, con deficiencias en la agregación y en otras funciones plaquetarias.⁽⁸⁾

Sin embargo, la displasia morfológica no es exclusiva de los SMD, dado que puede presentarse en otras condiciones benignas, razón por la cual debe realizarse diagnóstico diferencial. Debido a que la mayoría de los SMD cursan con anemia que no responde a tratamiento, estas enfermedades fueron denominadas anemias refractarias (AR), y como en algunos casos al cabo de meses o años se transformaban en leucemias agudas, también se las denominó preleucemias o leucemia latente. A partir de 1970 se comenzó a usar el término “Síndrome Mielodisplásico”.⁽⁹⁾

Esta revisión se realiza con el propósito de resaltar la importancia de la evaluación microscópica de los cambios morfológicos en las diferentes líneas mieloides, tanto del núcleo como del citoplasma, por medio de la tinción de Wright en SP y AMO en el SMD. Para esto se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos del área de la salud, Pubmed, Scielo y EBSCO, además, se presentan fotografías de casos originales presentadas por los autores.

Clasificación del Síndrome Mielodisplásico

Clasificación de la Organización Mundial de

la Salud (OMS) en su última versión (2016) y publicada en el 2017.

SMD unilínaje: representa del 7 al 20 % de los SMD, principalmente en adultos mayores de 65 a 70 años, en su mayoría cursa con anemia (hemoglobina <10 g/dL), neutropenia ($<1.8 \times 10^9/L$) o trombocitopenia ($<100 \times 10^9/L$). Se caracteriza por la displasia en una de las líneas celulares mieloides y por eritropoyesis ineficiente que conduce a reticulopenia e hiperplasia eritroide.⁽¹³⁾ Los hallazgos morfológicos muestran displasia eritroide (diseritropoyesis) con <5 % de blastos en MO y la presencia de <15 % de sideroblastos en anillo.⁽¹⁰⁾ El curso de la enfermedad es prolongado, con un riesgo bajo o intermedio en el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS).^(10,11)

SMD Multilínaje: es frecuente en hombres de 70 a 74 años y en mujeres de 75 a 79 años, representa aproximadamente el 30 % de los casos de SMD y tiene un pronóstico negativo relevante.⁽⁸⁾ Se caracteriza por displasia en ≥ 10 % de células en dos o más líneas celulares mieloides, bicitopenia o pancitopenia; los hallazgos morfológicos incluyen <1 % de blastos en SP y <5 % de blastos en MO.^(2,10,11)

SMD con presencia de sideroblastos en anillo: representa el 3-11 % de los casos, principalmente en personas mayores con edades entre 60-73 años, y con una frecuencia similar en hombres y mujeres.⁽³⁾ Se caracteriza por la presencia de citopenias, displasia y puede mostrar la mutación SF3B1, la cual se asocia con la presencia de sideroblastos en anillo.⁽¹⁰⁾ Estos son eritroblastos con mitocondrias cargadas de hierro que se visualizan mediante la tinción azul de Prusia (reacción de Perls) como un anillo perinuclear de gránulos azules; en el caso de SMD los sideroblastos en anillo son ≥ 15 % en MO, o >5 % si tienen la mutación SF3B1. En el EPS se observa anemia macrocítica normocrómica o normocítica normocrómica, con patrón dimórfico eritroide; unas células normocrómicas y otras hipocrómicas, y en la MO se observa un aumento en los precursores eritroides, con displasia, incluyendo segmentaciones nucleares y características megaloblásticas, entre otras.⁽¹¹⁾

SMD con delección de 5q: es frecuente en pacientes con edad media de 67 años y se asocia

a una mediana de supervivencia de 66 a 145 meses; es de buen pronóstico y su progresión a leucemia mieloide aguda es <10 %. Los casos con del(5q) asociados a la pérdida del cromosoma 7, del(7q), dos o más anomalías cromosómicas adicionales o exceso de blastos, tienen una supervivencia inferior y se excluyen de este diagnóstico. ^(10,11) Este SMD se caracteriza por la presencia y alteración cromosómica en el brazo largo del cromosoma 5 entre la banda q31 y q33; lo cual contribuye a anomalías en megacariocitos y trombocitosis. La MO es usualmente hiper celular o normocelular y frecuentemente exhibe hipoplasia eritroide, micromegacariocitos y megacariocitos hipolobulados. ^(10, 11)

SMD con exceso de blastos: representa el 40 % de los casos de SMD, común en adultos mayores de 50 años; la mayoría de los pacientes con manifestaciones clínicas relacionadas con las citopenias; anemia, trombocitopenia y neutropenia.¹¹ Se identifican dos tipos según el porcentaje de blástos, Tipo 1: MO: 5-9 % de blastos y SP: 2-4 % de blastos, y Tipo 2: MO: 10-19 % de blastos y en SP: 5-19 % de blastos. ⁽¹⁰⁾ La MO generalmente es hiper celular. ^(10,11)

SMD no clasificable: abarca los casos de SMD que inicialmente carecen de resultados apropiados para la clasificación en cualquier otra categoría. En MO puede presentar <5 % de blastos. No hay hallazgos morfológicos específicos para el diagnóstico de esta clase de SMD; pero hay características que sugieren esta clasificación, tales como variaciones en las citopenias, porcentaje de blastos del 1 %, displasia en menos del 10 % de las células, en una o más líneas celulares mieloides; además de alteraciones citogenéticas que no sugieran el diagnóstico. Los pacientes con esta clasificación necesitan seguimiento para definir su condición. ^(2, 10, 11)

Diagnóstico por el laboratorio del SMD

Es heterogéneo y de difícil abordaje, si se tiene en cuenta la naturaleza y la compleja fisiopatología. Comparte

características con otras patologías, por lo tanto, requiere un procedimiento amplio que permita excluir otras enfermedades. Es importante realizar una anamnesis y una exploración física del paciente, que reúnan los síntomas iniciales: anemia, hemorragia o infección y la intensidad y duración de las mismas; asimismo, se requiere la valoración de patologías previas y un examen físico en busca de posibles visceromegalias. Se debe indagar, además, por antecedentes personales, tales como la exposición a tóxicos, quimioterapia y radioterapia; el uso de antibióticos, inmunosupresores y la historia familiar de enfermedades hematológicas congénitas y neoplasias hematológicas. ^(12,13)

Los criterios según la OMS incluyen una citopenia constante en al menos una de las líneas celulares: eritroide (Hb <de 10 g/dl), granulocítica (neutrófilos <1.8x10⁹/l) o megacariocítica (plaquetas <100x10⁹/l), y la exclusión de otras enfermedades, hematológicas o no, como causa primaria de la citopenia. ^(10,14,15)

Citometría de flujo: en las últimas dos décadas la CF multiparamétrica se ha convertido en el método para evaluar las características inmunofenotípicas de células en sangre periférica y MO. ⁽¹⁶⁾

Entre las alteraciones fenotípicas observadas en el SMD, se incluyen la sobreexpresión o disminución en la expresión antigénica, expresión aberrante de antígenos linfoides en células mieloides, asincronismo madurativo en el cual se observa expresión de marcadores de inmadurez en células maduras y ausencia total de la expresión antigénica; alteraciones que solamente pueden ser identificadas por esta metodología. ⁽¹⁰⁾ Además, se pueden identificar anomalías antigénicas y patrones fenotípicos, incluso cuando las alteraciones displásicas morfológicas son mínimas o no son evidentes al microscopio. ^(15,17)

El panel de EuroFlow para leucemia mieloide aguda (AML) y SMD apunta a la detección y clasificación, es decir, asignación de linaje y definición de perfil de maduración. ^(16, 18, 19)

Más del 80 % de los pacientes con SMD tienen anemia en el momento del diagnóstico como

resultado de la maduración eritroide alterada.⁽²⁰⁾ Los primeros marcadores utilizados para evaluar el fenotipo eritroide aberrante fueron la expresión de CD235a y CD71.⁽²¹⁾ Actualmente los parámetros más utilizados y validados son la expresión y distribución de CD36 y CD71; también CD34, CD117 y CD10.^(20,22) Es evidente un mayor coeficiente de variación y la disminución de la intensidad de CD71 y la expresión de CD36, altamente asociadas con la aparición del SMD. El marcador de inmadurez CD34 no es un buen correlator de la aparición de blastos, en tanto puede haber una discordancia significativa debido a la fibrosis medular o a la presencia de muestras hemodiluidas; por ello, es importante correlacionar este valor con el conteo diferencial morfológico en MO y los marcadores CD34/CD117 en la biopsia de MO.⁽¹¹⁾

En la maduración mieloide anormal los patrones incluyen asincronía de CD15 y CD16 en granulocitos; expresión alterada de CD13 en relación con CD11 o CD16; expresión aberrante de CD56 y/o CD7 en progenitores, granulocitos o monocitos; además de una disminución en la dispersión lateral en granulocitos.⁽¹¹⁾

Citogenética: el perfil genético característico en los SMD muestra un predominio por las anomalías cromosómicas. La pérdida o ganancia de material genético puede también ser resultado de translocaciones no balanceadas, frecuentemente observadas en SMD con múltiples anomalías.⁽²³⁾ En general, se asume que un mecanismo molecular importante es la pérdida o inactivación de genes supresores de tumor (GST), mientras que la activación de oncogenes es menos evidente en la mielodisplasia. En contraste con lo que ocurre en las leucemias agudas primarias, las anomalías estructurales balanceadas del tipo de las translocaciones e inversiones son menos frecuentes en los SMD.⁽²³⁾

El valor pronóstico de las anomalías citogenéticas en el SMD se ha analizado en varios estudios multicéntricos y permiten un conocimiento más a fondo de las alteraciones celulares.⁽²⁴⁾ Este enfoque planteó el desarrollo del sistema revisado de puntuación de pronóstico internacional (IPSS-R), que analiza cinco variables pronósticas.⁽²⁴⁾

Los grupos de riesgo citogenético en el sistema IPSS se definen como:

- Riesgo bajo: una mediana de supervivencia de 54 meses y buen pronóstico. Los pacientes pueden presentar un cariotipo normal, pérdida aislada del cromosoma Y, del (5q), del (11q) y del (20q).
- Riesgo intermedio: una mediana de supervivencia de 31 meses y alteraciones como la ganancia del cromosoma 8 y 19 e isocromosoma 17q.
- Riesgo alto: una mediana de supervivencia de 11 meses y mal pronóstico. Los pacientes pueden presentar un cariotipo complejo con ≥ 3 alteraciones citogenéticas o alguna anomalía en el cromosoma 7, inversión, translocación y delección del cromosoma 3.^(11, 24-26)

La clasificación del riesgo juega un papel preponderante en la evaluación de los pacientes con SMD con relación al manejo y al pronóstico; determinación de la clonalidad y reconocimiento de la correlación citogenética, morfológica y características clínicas.⁽²⁷⁾

Algunas anomalías citogenéticas clonales se asocian con alteraciones morfológicas específicas que afectan a las series megacariocítica y eritroide,²⁶ como el hallazgo aislado de la delección del 5q, que no está relacionada con la pérdida, ni la delección del cromosoma 7, lo cual hace parte de un subtipo de SMD antes descrito.⁽¹¹⁾

Otro hallazgo clonal importante es la pérdida de 17q, la cual se asocia al SMD con la anomalía de pseudo-Pelger-Huet, pequeños neutrófilos vacuolados y mutación TP53; estos pacientes presentan un curso clínico desfavorable.^(14, 30)

Finalmente, los cariotipos complejos, aquellos con >3 anomalías cromosómicas, típicamente incluyen alteraciones en los cromosomas 5 y 7, y también revelan un curso clínico desfavorable.^(11, 27)

Evaluación morfológica: para una óptima revisión morfológica está estandarizado realizar un diferencial manual en SP, en mínimo 200 células y en MO entre 300 a 500 células. El concepto de displasia mieloide tiene como requerimiento encontrar displasia, al menos en el 10 % de las células, en una o más de las líneas

celulares mieloides, eritroide, granulocítica y/o megacariocítica o >15% de sideroblastos en anillo y el porcentaje de blastos en el aspirado medular debe ser menor al 19%.⁽²⁸⁾

Hallazgos morfológicos en el extendido de sangre periférica: en SP se observan las primeras manifestaciones de las alteraciones morfológicas, sumado a la evaluación cuantitativa celular en el hemograma; orientan al observador sobre la aparición de una anomalía hematológica que afecta la hematopoyesis y en consecuencia disminución en el número de linajes celulares mieloides y morfología displásica. Los hallazgos morfológicos menos frecuentes se presentan en los eosinófilos y raras veces en los basófilos; encontrar <1 % de células blásticas en SP es una característica crucial en el diagnóstico de SMD y su aumento indica un pronóstico desfavorable.⁽²⁷⁾

Hallazgos morfológicos en el aspirado y biopsia de médula ósea: el valor del aspirado de médula ósea en el SMD es bien reconocido, toda vez que aumenta la precisión diagnóstica en comparación con el ESP, pues proporciona información adicional sobre el porcentaje de blastos, cambios displásicos y distribución dentro del espacio medular, la celularidad medular, la morfología de megacariocitos y la fibrosis.⁽³⁾ La médula ósea suele ser hiper celular; rara vez normocelular o hipocelular; asimismo, se da una hematopoyesis ineficaz con predominio de células displásicas y por ende citopenia periférica.^(11,29)

Descripción de los hallazgos morfológicos por línea celular

Línea eritroide diseritropoyesis: se define como un número ≥ 10 % de células eritroides displásicas en la MO y se encuentra en más del 80 % de los SMD.⁽³⁰⁾ La anemia es la principal manifestación clínica en los pacientes y se correlaciona con la eritropoyesis displásica en médula ósea.⁽³¹⁾

La diseritropoyesis se origina por varias vías de señalización, como la vía p53-S100A8/9TLR4, involucrada en la eritropoyesis ineficaz. Se han identificado varias mutaciones somáticas

que incluyen al gen SF3B1, el cual codifica un componente de la maquinaria de ARNm, en aproximadamente el 85 % de los pacientes con SMD. Esta mutación confiere un cambio en la función y causa un empalme aberrante que se asocia con la patogénesis de los SMD con sideroblastos en anillo.⁽³¹⁾

Los eritroblastos inmaduros se acumulan a expensas de los eritrocitos maduros, debido al retraso en la diferenciación y a la apoptosis, lo cual es una característica morfológica en esta línea celular.⁽³⁰⁾

La inactivación de GATA-1 por escisión dependiente de caspasa, causa una alteración en la transcripción y genera una maduración defectuosa y anormal de las células eritroides, y la activación dependiente de p53 en eritroblastos y macrófagos, lo cual reprime la eritropoyesis y causa la citopenia.

Alteraciones en el núcleo: se manifiestan principalmente con cambios irregulares en el núcleo, forma de ampollas o hiperlobulaciones y puentes internucleares. En estos se observan dos células unidas por una cadena de cromatina; irregularidades del contorno nuclear, mitosis anómalas, fisión anormal, toda vez que los núcleos se dividen asimétricamente, cariorexis, picnosis; además de cambios megaloblásticos, que incluyen asincronía en la maduración núcleo-citoplasmática, fragmentación del núcleo y restos nucleares en el citoplasma. Se suelen presentar grandes cambios displásicos, tales como la fragmentación nuclear, la binucleación y la multinucleación.^(11, 32-36)

Alteraciones en el citoplasma: las características displásicas a nivel citoplasmático incluyen el aumento de los depósitos de hierro, tanto en los macrófagos como en los eritroblastos, formando sideroblastos en anillo (visibles en la tinción de Perls). Otras inclusiones citoplasmáticas como el punteado basófilo, múltiples inclusiones basófilas están dispersas en todo el citoplasma, las cuales deben distinguirse de los cuerpos de Pappenheimer, porque no están distribuidos de manera tan uniforme y pueden ubicarse en la periferia o alrededor del núcleo; además el punteado azurófilo y los anillos de Cabot.⁽³⁶⁾ Igualmente se observa distribución anormal

de la hemoglobina, vacuolización, cuerpos de Howell-Jolly y puentes inter-citoplasmáticos, los cuales evidencian la unión de dos células por medio de una hebra de citoplasma. También se encuentra positividad aberrante para la coloración del ácido periódico de Schiff (PAS).^(11,12,32, 33,35-39)

Otro hallazgo característico en el momento del diagnóstico es la observación morfológica de dos poblaciones de glóbulos rojos en cuanto a su tamaño, una de las cuales suele ser normal, mientras que la otra, es una expresión directa del clon neoplásico anómalo, que puede ser microcítica pero en su mayoría macrocítica.⁽²⁷⁾

En la *Figura 1*, se presentan cambios diseritropoyéticos en sangre SP y MO, tanto nucleares como citoplasmáticos.

Línea granulocítica - disgranulopoyesis: generalmente los pacientes con SMD presentan leucopenia con neutropenia en el 50 % de los casos al momento del diagnóstico. La proporción de monocitos a menudo está aumentada y por sí sola puede ser la manifestación dominante durante meses o años.⁽³⁶⁾ La actividad de la fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL) de los neutrófilos suele estar disminuida, como el contenido de mieloperoxidasa (MPO), lo cual causa un deterioro de la capacidad quimiotáctica, fagocítica, bactericida y de adhesión de los mismos;⁽³⁶⁾ lo que se ha demostrado con un alto riesgo de infecciones recurrentes y potencialmente mortales.⁽⁴⁰⁾ Las pérdidas en la funcionalidad afectan la adhesión de los granulocitos, generación de superóxido, quimiotaxis, fagocitosis y por ende muerte intracelular; la pérdida de la función celular alcanza hasta el 50 % y como consecuencia infecciones y complicaciones hemorrágicas, que pueden llevar a la muerte de los pacientes por un deterioro general.⁽⁴⁰⁾

La función anormal de los granulocitos se debe al daño en el complejo de glucoproteína CD11b /CD18, la cual regula la adherencia, locomoción, diapédesis y migración a sitios inflamatorios, en pacientes que presentan SMD primario. Igualmente, la expresión defectuosa de la glucoproteína de la membrana superficial de los fagocitos es una herramienta

de pronóstico potente, dado que los pacientes con SMD con estos defectos, presentan una mayor susceptibilidad a las infecciones y una disminución de la supervivencia.⁽⁴⁰⁾

Alteraciones en el núcleo: puede mostrar hiposegmentación nuclear o hipolobulación (pseudo-Pelger-Huet), hiperlobulación, además de un patrón anómalo en la condensación de la cromatina (clumping); también presencia de proyecciones nucleares (apéndices),⁽³⁰⁾ gigantismo nuclear, hipersegmentación nuclear, asincronismo, núcleo en anillo, núcleo en espejo, bolsillos nucleares.^(10,13,33-36,39-41)

Alteraciones en citoplasma: la disminución o ausencia de los gránulos citoplasmáticos es una característica morfológica importante (hipogranulares o agranulares), varillas (cuerpos) de Auer,⁽³²⁾ citoplasma de color gris o azul claro; así como anomalías y cambios en el tamaño de los gránulos (pseudo-Chédiak-Higashi).⁽²⁷⁾ Para la visualización de los gránulos se requieren buenas técnicas de tinción, toda vez que frotis mal teñidos comprometen los resultados.^(10,13,27,35,38)

Asimismo, se pueden presentar granulaciones tóxicas, cuerpos de Dolhe que se presentan igualmente en entidades benignas, y por ello es necesario realizar diagnóstico diferencial.

En la *Figura 2*, se presentan cambios disgranulopoyéticos en SP y MO, tanto nucleares como citoplasmáticos.

Línea megacariocítica dismegacariopoyesis: la funcionalidad de las plaquetas es a menudo anormal lo que conlleva a un tiempo de sangría prolongado, formación de hematomas y hemorragias; también puede estar disminuida la agregación plaquetaria, lo que se evidencia en la respuesta al colágeno o a la epinefrina.⁽³⁶⁾

En cuanto a la morfología, la OMS recomienda evaluar al menos 30 megacariocitos en el aspirado de MO (para el criterio del 10 % displasia), si en el aspirado de MO el número de megacariocitos es bajo, deben valorarse en la biopsia.⁽¹¹⁾

Alteraciones en el núcleo: se pueden encontrar micromegacariocitos, megacariocitos hipolobulados o con múltiples núcleos, hipercromasia; usualmente la hipolobulación se

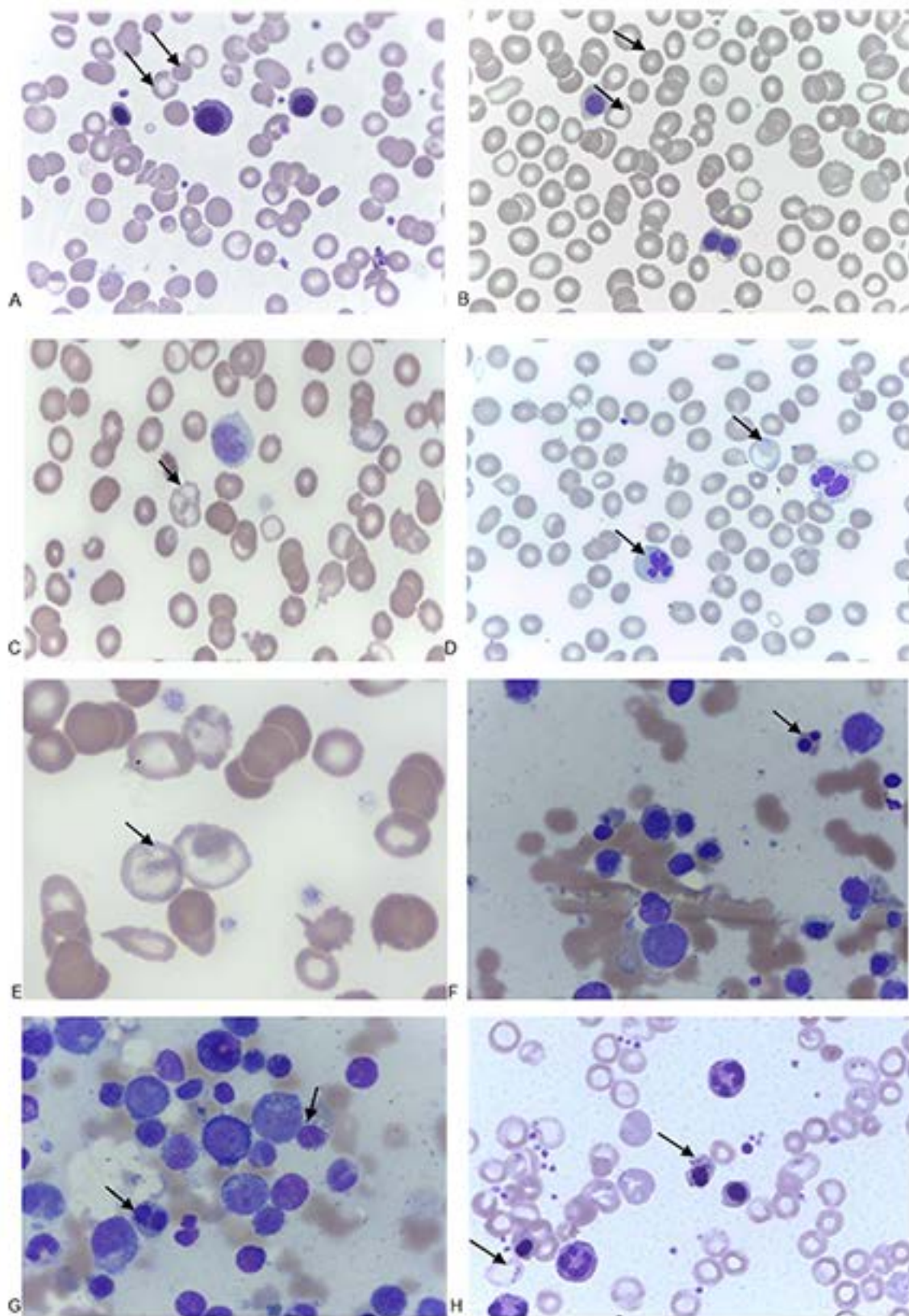


Figura 1. A-E SP 100X, A,B: dos poblaciones eritroides, C,D y E: diserythropoyesis con distribución anormal de la hemoglobina, D,F,y G: cariorrexis, binucleación, E: punteado basófilo, cambios megaloblásticos. F- H AMO 100X cariorrexis, cambios megaloblásticos, binucleación punteado basófilos, siderocitos. ⁽⁴²⁾

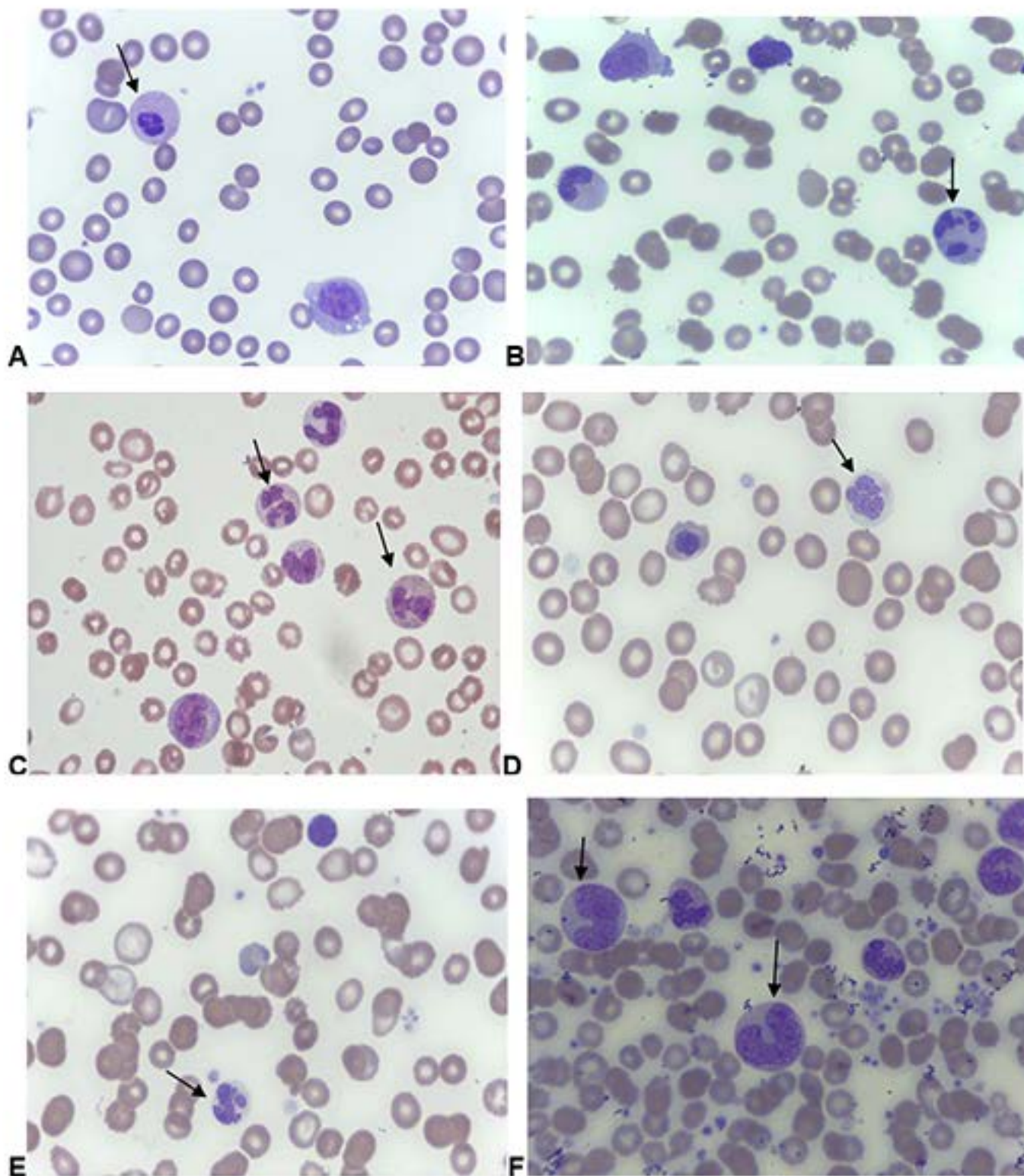


Figura 2. A-F SP Disgranulopoyesis, hipolobulación (pseudopelguer H), hiperlobulación, anomalía en la forma del núcleo (núcleos en espejo, forma aberrante de la lobulación) hipogranularidad, distribución anormal de los gránulos, cambios megaloblásticos (gigantismo) ⁽⁴²⁾

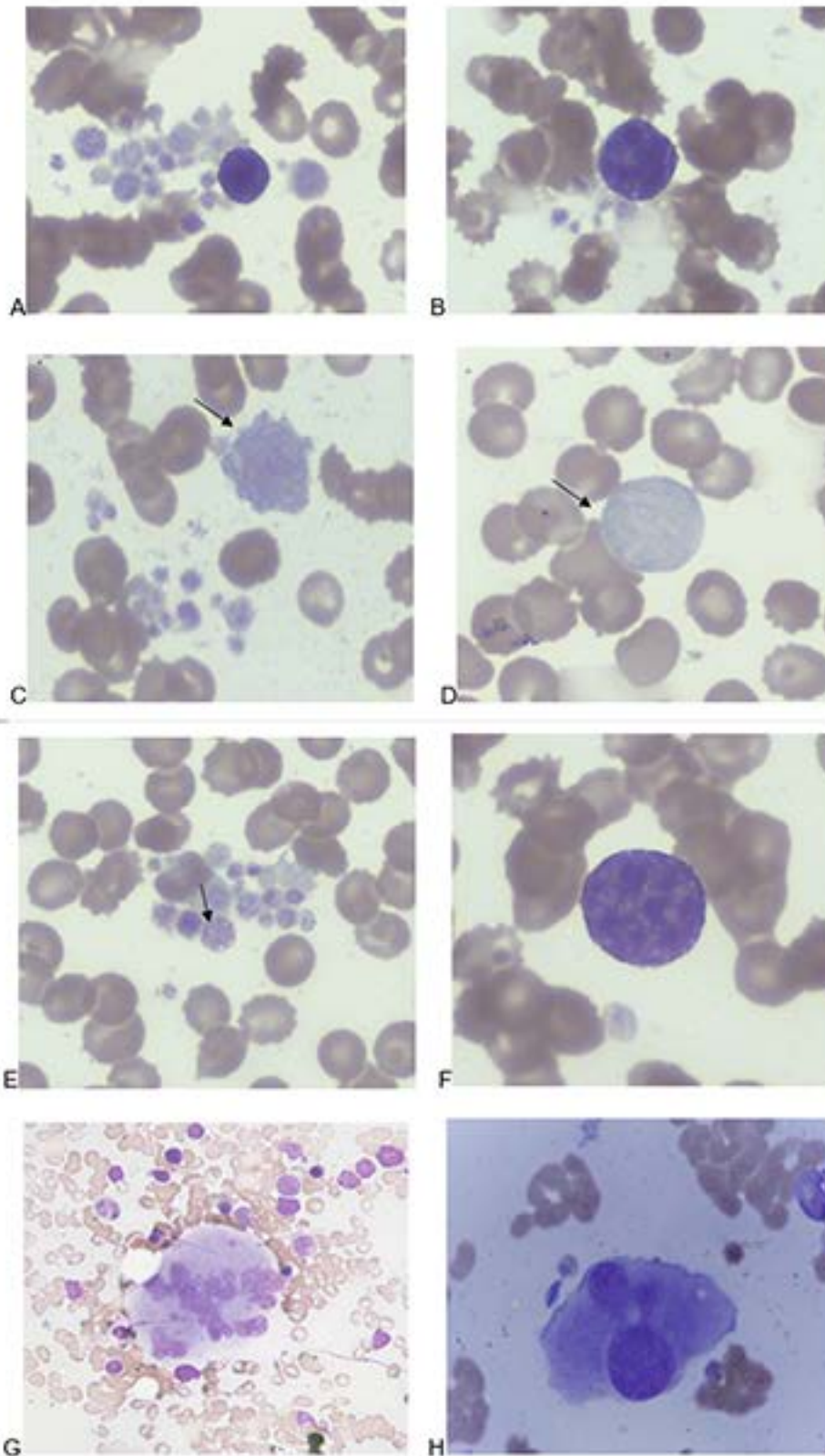


Figura 3. A-F SP 100X, A,B y F: micromegacariocitos, plaquetas gigantes, hipogranulares, formas diferentes. G-H MO 100X, megacariocitos con anomalía en la lobulación, hiperlobulación (G), hipolobulado (H) ⁽⁴²⁾

asocia al SMD con del 5q, ^(11, 27, 33-35)

Alteraciones en el citoplasma: es factible observar anisocitosis prominente, agrupación megacariocítica, plaquetas gigantes, hipogranulares o agranulares formando las llamadas plaquetas azules, hipergranulación central. ^(13, 27)

En la *Figura 3* se muestran cambios dismegacariopoyéticos en SP y MO tanto nucleares como citoplasmáticos.

Conclusiones

Los hallazgos morfológicos son relevantes para la evaluación, diagnóstico y clasificación del SMD, a partir de alteraciones en el tamaño, en el núcleo y en el citoplasma; con base en el criterio del 10 % de displasia en una o más líneas celulares mieloides y en la presencia de blastos, para de esta manera clasificar el SMD según la OMS.

El extendido de SP, en conjunto con los datos que arroja el hemograma, son el primer acercamiento para sugerir la aparición de esta neoplasia. Las citopenias desde lo cuantitativo en el hemograma, en algunas ocasiones manifiesta el estado inicial del paciente, con conteos ligeramente por debajo del valor biológico de referencia. Estos conteos asociados con cambios morfológicos o madurativos de cualquiera de las líneas celulares, que no necesariamente es la línea con conteos bajos, sugieren el seguimiento del paciente para un diagnóstico oportuno.

La morfología en MO y en ESP aporta datos que indican avance del SMD, por esta razón, se debe hacer énfasis en la importancia de la observación microscópica en 100X, de las líneas mieloides y con base en esta, sugerir pruebas confirmatorias, como sucede con el hallazgo de megacariocitos hipolobulados, la del 5q, o el aumento del porcentaje de blastos y la

presencia de cuerpos de Auer en el SMD con exceso de blastos.

El diagnóstico final debe ser complementado con otras herramientas como la genética, los hallazgos moleculares y la CF, que ayudan a valor el pronóstico, seguimiento y tratamiento del paciente.

La identificación de las alteraciones morfológicas es un reto para el observador, quien requiere de experticia y de conocimiento sobre los posibles cambios que pueden evidenciarse según la línea celular comprometida y que orientan a un posible diagnóstico.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no hay conflictos de interés potenciales con respecto a la investigación, autoría y / o publicación de esta investigación.

Colaboraciones

Manuela Palacio Lavid. Contribuyó en la concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los resultados y escritura del manuscrito.

Patricia E. Jaramillo Arbeláez. Contribuyó en la concepción y diseño del estudio, adquisición de información, búsqueda bibliográfica, recolección de fotografías, análisis y escritura del manuscrito.

Kenny Mauricio Gálvez. Contribuyó en la concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los resultados y escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Manuela Palacio Lavid. Bacterióloga, candidata a MSc en Microbiología con énfasis en hematología.

Patricia E. Jaramillo Arbeláez. Bacterióloga Esp. MSc en hematología.

Kenny Mauricio Gálvez. Médico Internista, Hematólogo.

Referencias

- Prates D, Basquiera A, Belli C, Canónico V, Fazio P, González J, et al. Síndromes mielodisplásicos. Sociedad Argentina de hematología: Guía de diagnóstico y tratamiento. [Internet]. 2010;(14):397-398. Disponible en: http://sah.org.ar/docs/395-416.9.SAH_GUIA2012_GuiasSAH_SMD-Aindd.pdf.
- Cazzola M, Della Porta MG, Travaglino E, Malcovati L. Classification and prognostic evaluation of Myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol* [Internet]. 2011;38(5):627-34. Disponible en <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2011.04.007>
- Malcovati L, Cazzola M. Myelodysplastic/myeloproliferative disorders. *Haematologica*. [Internet]. 2008;93:4-6. Disponible en <https://10.3324/haematol.11374>
- Reiter A, Invernizzi R, Cross NC, Cazzola M. Molecular basis of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. [Internet]. 2009;94:1634-8. Disponible en <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.014001>.
- Goldberg SL, Chen E, Corral M, Guo A, Mody-Patel N, Pecora AL, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2010;28(17):47-52. Disponible en <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.2395>.
- Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am J Hematol*. [Internet]. 2016;91(1):76-89. Disponible en <https://doi.org/10.1002/ajh.24253>.
- Nucifora E, Zimmerman J, Fazio P, Prates MV. Diagnóstico de Síndromes mielodisplásicos (SMD). *Hematología*. [Internet]. 2010;14(3):103-107. Disponible en <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol14.n3.103-107.pdf>
- López F, Díez M. Síndromes mielodisplásicos. *Rev La Educ Super. Medicine*. [Internet]. 2016;12(21):1224-1234. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.j.med.2016.10.013>.
- Rodríguez JH, Acosta I. Actualización en Síndromes Mielodisplásicos (SMD). Cátedra de hematología. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional del Rosario. *Rev Med Rosario*. [Internet]. 2011(77):24-41. Disponible en: <http://www.circulomedicorosario.org/Upload/Directos/Revista/0a99e3Rodriguez.pdf>
- Gorczyca W. Atlas of Differential Diagnosis in Neoplastic Hematopathology. Myelodysplastic Syndromes. Tercera edición. Estados Unidos. Taylor & Francis Group. [Internet]. 2014:565-569. Disponible en <https://doi.org/10.1201/b16685>
- Serdlow SH, Campo E, Harris NL, Et al. Síndromes mielodisplásicos. World Health Organization Classification of Tumours Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edn. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2017:97-120.
- Lourdes F, Arenillas L, Senent L, Vallespi T, Álvarez S, Ballesteros M., et al. Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los SMD y la LMMC. Grupo acción médica. Madrid. [Internet]. 2012;97(5):6-10. Disponible en: <https://www.gesmd.es/wp-content/uploads/2013/10/Diag-y-Tratamiento-SMD-y-LMMC-noprint.pdf>.
- Carnot J. Síndromes mielodisplásicos, diagnóstico, estudio y tratamiento. Manual de Prácticas Médicas- Hospital Hermanos Ameijeiras. (s.f.): 1-28. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/smdarreglado.pdf>
- Prates V, Nucifora E, Alfonso G, Narbaitz M, Gómez M, López I, et al., Guía diagnóstica y terapéutica, Guía Argentina de Hematología. [Internet]. 2010;(1); 3-36. Disponible en http://www.sah.org.ar/guias_hematolo.asp.
- Itzykson R, Roudot H, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes and myelodysplastic / myeloproliferative neoplasms. Diagnostic Techniques in Hematological Malignancies. United States of America by Cambridge University Press, New York. [Internet]. 2010:306-318. Disponible en <https://doi.org/10.1017/CBO9780511760273.016>
- Kalina T, Flores M J, Van Der Velden VHJ, Ayuso M, Böttcher S, Ritgen M, et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia*. [Internet]. 2012;26(9):1986-2010. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/leu2012122>

17. Montalban G, Garcia G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. Wiley AJH. Department of Leukemia, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas. [Internet]. 2018(93):129-147. Disponible en <https://doi.org/10.1002/ajh.24930>
18. Van Dongen JJM, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, Van Der Velden VHJ, Flores M. J, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*. [Internet]. 2012;26(9):1908-75. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/leu2012120>
19. Varela H, Patussi R, Cameirao L, Costa A, Arandas F, Marega A, Et al. Myelodysplastic syndrome: validation of flow cytometry multilineage score system. *Einstein Sao Paulo*. [Internet]. 2020(18);1-6. Disponible en https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO4966
20. Duetz C, Westers T, Van de Loosdrecht. Clinical Implication of Multi-Parameter Flow Cytometry in Myelodysplastic Syndromes. *Pathobiology*. Department of Hematology, Cancer Center Amsterdam, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands. [Internet]. 2019;(86):14-23. Disponible en <https://doi.org/10.1159/000490727>
21. Stetler-Stevenson M, Arthur DC, Jabbour N, Xie XY, Molldrem J, Barrett AJ, Venzon D, Rick ME: Diagnostic utility of flow cytometric immunophenotyping in myelodysplastic syndrome. *Blood*. [Internet]. 2001;98:979. Disponible en <https://doi.org/10.1182/blood.v98.4.979>
22. Westers TM, Cremers EM, Oelschlaegel U, Johansson U, Bettelheim P, Matarraz S, et al. Immunophenotypic analysis of erythroid dysplasia in myelodysplastic syndromes. A report from the IMDSFlow working group. *Haematologica*. [Internet]. 2017;102:308-319. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.147835>
23. Haase D. Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*. [Internet]. 2008;87(7):515-26. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00277-008-0483-y>
24. Borjas C, Domínguez M, Gonzales JR. La citogenética de los síndromes mielodisplásicos y su impacto como factor pronóstico. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. [Internet]. 2017;55(4):481-489. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2017/im174l.pdf>
25. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. [Internet]. 1997;89(6):2079-88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9058730/>
26. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2007;25(23):3503-10. Disponible en <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.5696>
27. Zini G. Diagnostics and Prognostication of Myelodysplastic Syndromes. *Ann La Med*. [Internet]. 2017(37):465-474. Disponible en <https://doi.org/10.3343/alm.2017.37.6.465>
28. Flores M, Alfonso G, Basquiera J, Cismondi AL, de Dios Soler M, Enrico A, et al. Síndromes mielodisplásicos y síndromes de superposición mielodisplasia/neoplasia mieloproliferativa. *Soc Argentina Hematol Guía Diagnostico y Trat* [Internet]. 2017;611-38. Disponible en: <http://sah.org.ar/docs/2017/011-SMD.pdf>
29. Montalvan G, Garcia G. Myelodysplastic Syndromes: 2018 Update on Diagnosis, Risk-Stratification and Management. *Am J Hematol*. [Internet]. 2018;93(1):129-147. Disponible en <https://doi.org/10.1002/ajh.24930>
30. Lefèvre C, Bondu S, Le Golff S, Kosmider S, Fontenay M. Dyserythropoiesis of myelodysplastic syndromes. *Wolters Kluwer*. [Internet]. 2017;24(3):191-197. Disponible en <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000325>
31. Iwama A. Diseritropoyesis en el síndrome mielodisplásico. *Rinsho Ketsueki*. *Pubmed*. [Internet]. 2018;59(10):2036-2041. Disponible en <https://doi.org/10.11406/rinketsu.59.2036>
32. Boveri E, Croci G, Gianelli U, Gambacorta M, Isimbaldi G, Alessia M, Et al. Histopathological and inmunohistochemical evaluation of bone marrow biopsy in myelodysplastic síndromes.

- Int. J. Hematol. Oncol. [Internet]. 2013;2(3):219-228. Disponible en <https://doi.org/10.2217/ijh.13.22>
33. Porta Della M, Travaglino E, Boven E, Ponzoni M, Malcovati L, Papaemmanuil E. Et al. Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes. *Nature*. Macmillan Publishers Limited. [Internet]. 2015;(29):66-75. Disponible en <https://doi.org/10.1038/leu.2014.161>
 34. Germing U, Strupp C, Giagounidis A, Haas R, Gattermann N, Starke C, et al. Evaluation of dysplasia through detailed cytomorphology in 3156 patients from the Düsseldorf Registry on myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* [Internet]. 2020;36(6):727-34. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.02.014>
 35. Liang C, Li J, Cheng J, Chen S, Ye Z, Zhang F, et al. Characteristics of bone marrow cell dysplasia and its effectiveness in diagnosing myelodysplastic syndrome. *Hematology*. [Internet]. 2018;23(2):65-76. Disponible en <https://doi.org/10.1080/10245332.2017.1347247>
 36. Rodríguez JH, Lujan I, Cátedra. Actualización en Síndrome mielodisplásico (SMD). *Rev Med Rosario*. [Internet]. 2011;(77):24-41. Disponible en: <http://www.circulomedicorosario.org/Upload/Directos/Revista/0a99e3Rodriguez.pdf>
 37. Jean E, Bennett JM, Bain B, Brunning R, Vallespi MT, Tomonaga M. Et al. Dyserythropoiesis in the diagnosis of the myelodysplastic syndromes and other myeloid neoplasms: problem areas. *British Journal of Hematology*. [Internet]. 2018;(23):526-533. Disponible en <https://doi.org/10.1111/bjh.15435>
 38. Wenchee S, Philippa C, Haji R, Gabriel I, Bain B. Striking dyserythropoiesis in a myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol*. [Internet]. 2017;92(2):218. Disponible en <https://doi.org/10.1002/ajh.24549>
 39. Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am J Hematol*. [Internet]. 2016;91(1):76-89. Disponible en <https://doi.org/10.1002/ajh.24253>
 40. Mazzone A, Porta C, Gianluca F, Gritti D, Mazzuccheli I, Ricevuti G. Granulocyte Dysplasia and Dysfunction, and CD11/CD18 Defects in Myelodysplastic Syndromes. *Leukemia and Lymphoma*. [Internet]. 2012;23(3-4):267-275. Disponible en <https://doi.org/10.3109/10428199609054829>
 41. Goasguen JE, Bennett JM, Bain BJ, Brunning R, Vallespi MT, Tomonaga M, et al. Proposal for refining the definition of dysgranulopoiesis in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. [Internet]. 2014;38(4):447-53. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.12.020>
 42. Jaramillo P. Junio 2019. Técnica digital. Archivo de la autora.