

Clasificación de los síndromes mielodisplásicos

Edit N. Pintos y María del Rosario Cabrejo

*Servicio de Hematología
del Sanatorio Julio Méndez. CABA. Tel/fax 011-49027347
e-mail: mariacabrejo@fibertel.com.ar*



ACTUALIZACIÓN

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

HEMATOLOGIA, Vol. 14 N° 3: 86-90
Septiembre-Diciembre, 2010

INTRODUCCIÓN

Las clasificaciones y taxonomías son por naturaleza construcciones mentales impuestas sobre una realidad mucha veces compleja y ambigua. A pesar de esto, clasificar las enfermedades es de suma importancia ya que nos permite estandarizar nomenclaturas, facilitar la comunicación entre los especialistas e investigadores.

1. Con respecto a la clasificación de los SMD que hoy nos ocupa, son varias las que se utilizaron hasta la actualidad (Figura 1). Desde la descripción por Leube en 1900 de un paciente con Anemia Macroscítica severa con evolución a leucemia aguda, le siguieron varios reportes de pacientes con anemia macroscítica, citopenias, alteraciones madurativas de los precursores mieloides, aumento de blastos y riesgo de evolución a leucemia.
2. En 1953 se impone el término de Anemias Refractarias, que englobaba un grupo de anemias con personalidades bien definidas, diferentes a las anemias refractarias congénitas.
3. Recién en la década de 1970 Saarni y Linman reconocieron a la enfermedad como un trastorno primario de la médula ósea, caracterizada por la disminución de la maduración de precursores hematopoyéticos y de hiperplasia de médula ósea. A mediados de la década del 70 un grupo internacional constituido por médicos y

patólogos conformaron el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB)

4. El grupo franco-americano-británico (FAB) en 1976 acuñó el término "síndromes mielodisplásicos" en una serie de propuestas sobre las leucemias agudas. Surgiendo dos subgrupos: Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) y Anemia Refractaria con exceso de blastos (AREB).
5. En el año 1980 ésta clasificación fue ampliada y posteriormente publicada 6

La primera clasificación publicada fue en 1982 por el Grupo FAB. Elaborada mediante criterios morfológicos de fácil obtención y reproducibilidad. En ella se distinguen 5 categorías y se reconoce el valor pronóstico de la misma (Tabla 1).

Es una clasificación morfológica que tiene en cuenta el porcentaje de blastos en sangre periférica y médula ósea, número absoluto de monocitos, presencia de bastones de Auer y la cantidad de sideroblastos en anillo¹².

Organización Mundial de la Salud. OMS (1999).

En 1990 la OMS propone revisar la clasificación, la revisión estuvo basada en un estudio que incluyó 1600 pacientes del registro de SMD de la Universidad de Dusseldorf, con diagnóstico de SMD primario⁴.

En el 2001 en su 3° edición la OMS incluye numerosos cambios que tienen como objetivo separar

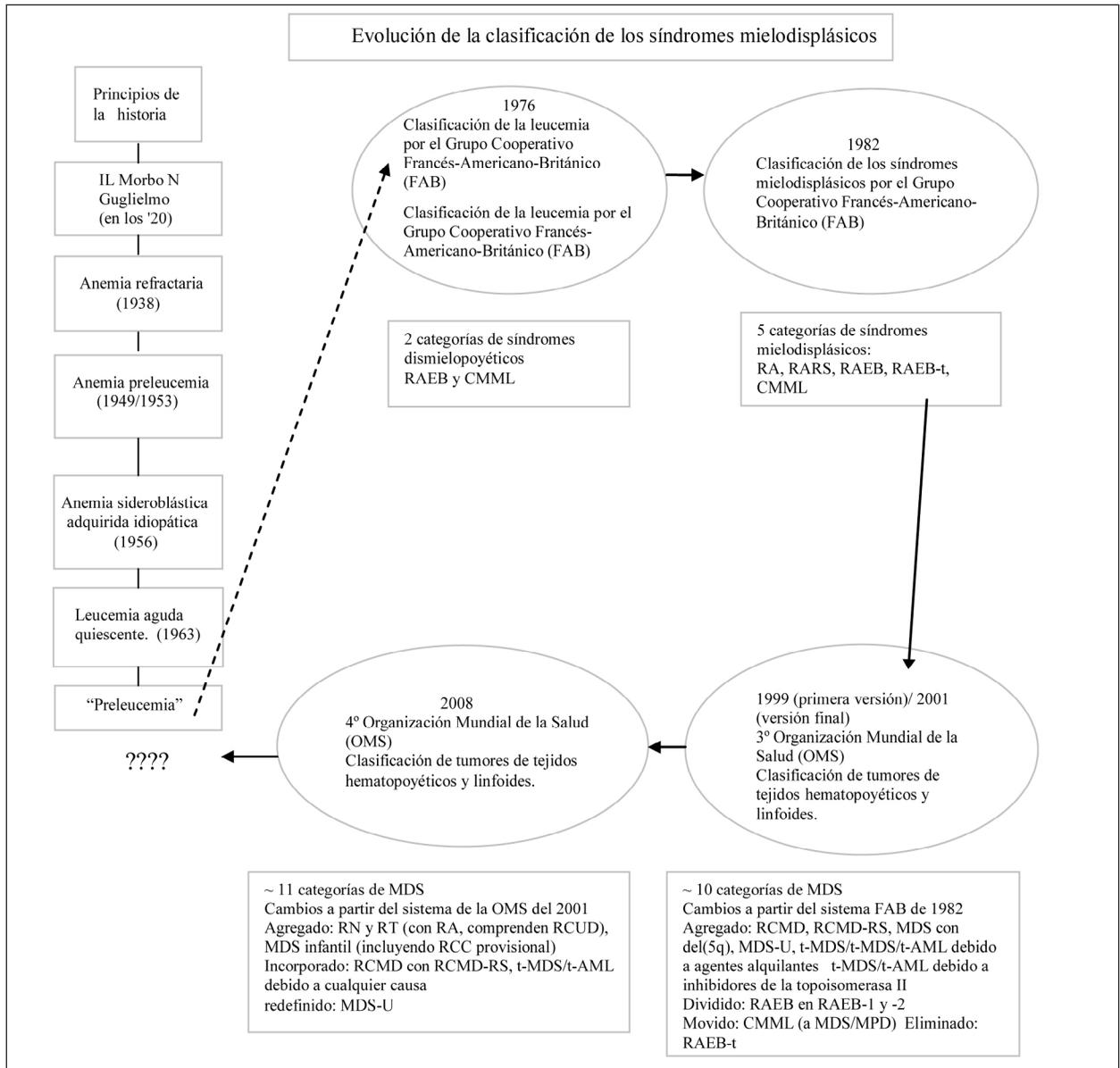


Fig. 1.- Evolución de la clasificación de los síndromes mielodisplásicos, desde la era en que estos síndromes eran mal caracterizados y conocidos colectivamente como "preleucemia" (el término preponderante en los '60 y a principios de los '70 para lo que ahora se conoce como SMD o MDS por sus siglas en inglés hasta las clasificaciones FAB de 1976/1982 y en la última década, los dos sistemas de la OMS.

entidades que, a pesar de tener un comportamiento biológico y clínico propios, eran incluidas hasta ahora dentro de un mismo subtipo.

En primer término disminuye el porcentaje de blastos requeridos para hacer el diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda de 30 a 20%. De esta manera se elimina la subcategoría AREB-T y LMMC y a ésta última la re-clasifica dentro de otra categoría de desórdenes mielodisplásicos-mieloproliferativos⁷.

Así, la anemia refractaria (AR), en la que sólo deben existir rasgos diseritropoyéticos, se subdivide

en dos grupos de acuerdo con la presencia (ARSA) o ausencia (AR) de sideroblastos en anillo.

De esta forma la ARSA recupera su entidad y la AR deja de ser el "cajón de sastre de los SMD" para acoger sólo las anemias refractarias "puras".

El nuevo subtipo citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM) incluye todas las bicitopenias y pancitopenias refractarias con displasia de al menos dos líneas celulares.

Los casos con displasia mieloide o megacariocítica aislada pasan a engrosar el grupo de SMD inclasificables.

La anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) se subdivide en dos grupos según la proporción de blastos en médula ósea o en sangre periférica (Tabla 2)¹⁰, lo cual como demostraron Sanz et al. tiene valor pronóstico.

Finalmente, el Síndrome 5q-, se considera una enfermedad con entidad propia⁷.

La inclusión de la LMMC como síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo (SMD/SMP) es lógica. Sin embargo, habrá casos de LMMC con leucopenia y monocitosis que deberán ser clasificados como SMD según algunos expertos pero aún no hay consenso⁷ (Tabla 2).

En el 2008 la OMS en su 4° edición propone nuevos cambios, agrega nuevas entidades y clasifica los SMD y SMP.

Esta incluye dentro de los trastornos mieloides la categoría de Neoplasia Mieloproliferativas/Mielodisplásicas. Estos desórdenes comprenden la LMMC, la Leucemia Mielóide Crónica Atípica BCR-ABL -1 negativo (LMCa), la Leucemia Mielomielocítica Crónica Juvenil (LMMC J) y las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas no clasificadas. (SMD/NMP, U), también se propone una entidad provisional que es la Anemia Refractaria con sideroblastos en anillo y trombocitosis (ARSA-T)^{8,9}.

En cuanto a la LMMC se clasifica en base al porcentaje de blastos en la médula ósea y sangre

periférica en lugar de recuento de glóbulos blancos, donde LMMC tipo 1: incluye 0% a 4% de blastos (incluidos promonocitos) en sangre periférica o inferior al 10% en la médula ósea y LMMC tipo 2 incluyen 5% al 19% de blastos (incluidos promonocitos) en sangre periférica o 10 a 19% de blastos en médula ósea o presencia de bastos de Auer con menos del 20% de blastos en sangre periférica o en médula ósea⁶⁻¹¹.

Primer cambio notable de esta nueva clasificación es el término de Citopenia Refractaria con Displasia Unilineal (RCUD). Teniendo en cuenta que hay algunos pacientes con neutropenia y displasia solo limitada a los neutrófilos y sus precursores o con trombocitopenia y displasia solo en los megacariocitos y plaquetas, se agrega la Anemia Refractaria (AR) la Neutropenia Refractaria (NR) y la Trombocitopenia Refractaria (TR.).

Anemia Refractaria con sideroblastos en anillo debe distinguirse de la Citopenia refractaria con sideroblastos en anillo y displasia multilineal.

En la tabla 3 se definen los diferentes tipos de síndromes mielodisplásicos.

OTROS GRUPOS de SMD

Dos variantes de SMD se presentan con una frecuencia suficiente como para ser debatidas:

TABLA 1.- Clasificación FAB (1982)¹²

Anemia refractaria simple (AR) Anemia refractaria sideroblástica (ARS)	Anemia inexplicada persistente con dishemopoyesis AR con más del 15% de sideroblastos en anillo
Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) Anemia refractaria con exceso en transformación (AREBT) Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)	AR o ARS con 5-20% de blastos en médula ósea y menos del 5% de blastos en sangre periférica. 20-30% de blastos en medula ósea o más del 5% de blastos en sangre periférica. Presencia de algunos bastones de Auer. Médula ósea como en AREB, con monocitosis periférica superior a 1× 10 ⁹ /l

TABLA 2.- Clasificación FAB/OMS (2001)⁷

FAB	OMS
AR (Anemia Refractaria)	AR (unilineal)
ARS en anillo(ARSA)	Síndrome 5q- Citopenia Refractaria Displasia multilineal (CRDM) ARSA (unilineal) CRDM con sideroblastos en anillo (CRDM-RS)
AREB (AR con exceso blastos)	AREB-I AREB-II
AREB-T (en transformación)	LMA
LMMC (L.Mielomonocítica Crónica)	SMD/SMP (MDS/MPD)
-----	No clasificable

TABLA 3.- Clasificación OMS (2008)¹

Subclase de SMD	Sangre periférica	Médula ósea
Citopenia refractaria con displasia unilínea (RCUD)		
Anemia refractaria (AR)	Anemia < 1 % de blastos.	Displasia eritroide uni-línea (en ≥ 10% de las células) < 5% de blastos
Neutropenia refractaria (NT)	Neutropenia < 1 % de blastos.	Displasia granulocítica uni-línea. < 5% de blastos.
Trombocitopenia refractaria (TR)	Trombocitopenia < 1 % de blastos.	Displasia megacariocítica < 5% de blastos.
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA)	Anemia; < 1 % de blastos.	Displasia eritroide (de eritrocitos); < 5 % de blastos; ≥ 15 % de sideroblastos en anillo.
Citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM)	Citopenia; < 1 % de blastos; sin bastones de Auer.	Displasia multilineal ± sideroblastos en anillo < 5 % de blastos, sin bastones de Auer.
Anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1 AREB-1	Citopenia; < 5 % de blastos; sin bastones de Auer.	Displasia mono- o multi-línea 5-9 % de blastos; sin bastones de Auer.
Anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2 AREB-2	Citopenia (s) 5%-19% de blastos ± bastones de Auer	Displasia uni o multilineal 10%-19% blastos ± bastones de Auer.
SMD asociada con delección aislada 5q Del (5q)	Anemia; < 1 % de blastos; Plaquetas normales o aumentadas.	delección aislada 5q, Anemia, megacariocitos hipolobulados, < 5 % de blastos.
SMD no clasificable MDS-U	Citopenias; ≤ 1 % de blastos	No se ajusta claramente a otras categorías de displasia < 5% de blastos; si no hay displasia ni kariotipo asociado a SMD.

SMD hipocelular y SMD con mielofibrosis. Ninguna de estas entidades se incorpora en la clasificación. Por el contrario, SMD asociados con fibrosis de médula (SMD-F) tienen un curso clínico más agresivo, con peor pronóstico y mayor tasa de transformación a LMA. La OMS reconoce que la mayoría de SMD-F son de alto riesgo y probablemente AREB pero es difícil obtener una estimación adecuada del porcentaje de blastos⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steensma D.P. The changing classification of myelodysplastic syndromes: what 's in a name? *Hematology*. 2009; 645-655.
2. Hellström-Lyberg. E. Myelodysplastic Syndromes: An Historical Perspective. *Hematology* 2008; 42.
3. Sans Sabrafen. J Síndrome mielodisplásico. Anemias diseritropoyéticas congénitas. *Hematología Clínica* 1994 Tercera Edición.; Capítulo 14: 237-250.
4. Steensma D, MD and. Bennett J. M, MD. The Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis and Treatment *Mayo Clin Proc* 2006; 81 (1): 104-130.
5. Rami K, MD, List, A. F. MD Myelodysplastic Syndromes. *Oncology* 2009.
6. Rami S. et al. MD Myelodysplastic Syndromes Classification and Risk Stratification. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24: 443-457.
7. Mufti J G et al. - Diagnóstico and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome (IWGM-MDS) *Haematologica*. 2008; 93 (11)
8. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues .Introduction and overview of the classification of the myeloid neoplasm 2008; 4th Edition.

9. Reirter A et al. Molecular basis of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. **Haematologica** 2009; 94 (12).
10. Vardiman, J.W, Harris. N.L The World Health Organization (WHO). Classification of the myeloid neoplasm. **Blood** 2002; 100: 2292-2302.
11. Bennett JM, Brunning RD, Vardiman JW. Myelodysplastic Syndromes: from French-American-British to World Health Organization: a commentary. **Blood** 2002; 99 (8): 3074-3075.
12. Bennett JM et al. Proposals for the classification of the MDS. **BJH**.1982; 51: 189-199.