

doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i4.8880

Neoplasias mielodisplásicas: nueva clasificación y sus implicaciones en el tratamiento

Myelodysplastic neoplasms: New classification and its implications in the treatment.

Gabriela Moncerrat Vázquez Torres

Resumen

Recientemente se publicó la quinta edición de la Clasificación de tumores hematolinfoides de la Organización Mundial de la Salud (2022) en la que hay cambios importantes en la clasificación de las neoplasias mielodisplásicas. Estos cambios se enfocan en reorganizar las categorías de las neoplasias mielodisplásicas con insistencia en las características histológicas y variables genéticas. Se reconoce que los subgrupos que se establecen clasifican mejor a los pacientes de acuerdo con su comportamiento clínico y pronóstico. La nueva clasificación de la OMS de 2022 permite predecir el comportamiento clínico y biológico de los pacientes con el diagnóstico de neoplasia mielodisplásica, ya que define subgrupos de la enfermedad con mayor riesgo de progresión a leucemia.

PALABRAS CLAVE: Organización Mundial de la Salud; tumores; neoplasias; pronóstico; leucemia.

Abstract

The 5th edition of the World Health Organization Classification of Hematolymphoid Tumors (2022) was recently published, in which there are important changes in the classification of myelodysplastic neoplasms. These changes focus on reorganize the categories of myelodysplastic neoplasms emphasizing the histological features and genetic variables. It is recognized that the subgroups established better classify patients according to clinical behavior and prognosis. The new classification of WHO of 2022 allows to predict clinical and biological behavior of patients with diagnosis of myelodysplastic neoplasm, because it defines subgroups of the disease with higher risk of progression to leukemia.

KEYWORDS: World Health Organization; Tumors; Neoplasms; Prognosis; Leukemia.

Hospital General de Zona/Unidad de Medicina Familiar núm. 8 Dr. Gilberto Flores Izquierdo, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: septiembre 2023

Aceptado: noviembre 2023

Correspondencia

Gabriela Moncerrat Vázquez Torres
gaba_monce1702@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Vázquez-Torres GM. Neoplasias mielodisplásicas: nueva clasificación y sus implicaciones en el tratamiento. Hematol Méx 2023; 24 (4): 195-200.

ANTECEDENTES

En 2022 la Organización Mundial de la Salud publicó la quinta edición de la clasificación de tumores hematolinfoides: mieloides e histiocíticos/neoplasias dendríticas y un rubro que tiene importantes cambios son los síndromes mielodisplásicos. En este artículo haremos una revisión de los cambios y cómo repercutirán éstos en el tratamiento.¹

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de trastornos mieloides caracterizados por citopenias persistentes en uno o más linajes y con displasia en médula ósea, así como mayor riesgo de leucemia.²

Los síndromes mielodisplásicos pueden clasificarse en subtipos asociados con bajo o alto riesgo de transformación a leucemia aguda, lo cual condiciona un efecto en la supervivencia que es mucho menor en pacientes en riesgo alto. Esta categorización ayuda a guiar la selección de tratamiento. Para pacientes en riesgo bajo el tratamiento se selecciona de acuerdo con las características clínicas de la enfermedad y está enfocado en el tratamiento de soporte. Para pacientes en riesgo alto se administran agentes hipometilantes como azacitidina y decitabine en primera línea. El trasplante se considera para pacientes en riesgo alto y es el único tratamiento curativo potencial.³

RESULTADOS

Neoplasia mielodisplásica: nuevo término para un viejo conocido

Como primer cambio se introduce el término neoplasias mielodisplásicas para reemplazar el término síndrome mielodisplásico, con esto se insiste en el carácter neoplásico de la enfermedad, definiéndola por la existencia de citopenias y displasia morfológica.¹

Como parte de los criterios diagnósticos debe realizarse evaluación morfológica y la existencia de displasia debe ser al menos del 10% para todos los linajes.¹

Por otro lado, se establecen dos grupos principales: los definidos por anomalías genéticas y los morfológicamente definidos; esta clasificación ayuda a una mejor estratificación de riesgo.¹

Asimismo, se hace una distinción entre el síndrome mielodisplásico con bajo conteo de blastos y con blastos incrementados.¹

Síndrome mielodisplásico con anomalías genéticas definidas

En este grupo se incluyen las neoplasias mielodisplásicas con bajo conteo de blastos y delección aislada de 5q (SMD-5q), síndrome mielodisplásico con bajo conteo de blastos y mutación de SF3B1 (SMD-SF3B1) y síndrome mielodisplásico con inactivación bialélica de TP53 (SMD-biTP53).¹

En cuanto a criterios diagnósticos para el SMD-5q éstos se mantienen, pero factores como la existencia de SF3B1 y mutación de TP53 no modifican el diagnóstico.¹

SMD-SF3B1 se ha definido como una afección distinta que incluye al síndrome mielodisplásico con 5% o más de sideroblastos en anillo.¹ Los estudios recientes informan que la mutación SF3B1 identifica un subgrupo homogéneo independientemente de la existencia de sideroblastos o displasia en médula ósea.⁴

Se conserva el término síndrome mielodisplásico con bajo conteo de blastos y sideroblastos en anillo para utilizarse en casos con mutación *wild type* de SF3B1 y 15% o más de sideroblastos en anillo, con esto se incluyen los casos con mutaciones en empalmes de ARN.¹ **Cuadro 1**

Cuadro 1. Clasificación y rasgos definitorios de neoplasias mielodisplásicas (SMD)

	Blastos	Citogenética	Mutaciones
Síndrome mielodisplásico con anomalías genéticas definitorias			
Síndrome mielodisplásico con bajo conteo de blastos y delección aislada de 5q (SMD-5q)	Menos del 5% en médula ósea y menos del 2% en sangre periférica	Delección 5q aislada u otra anomalía diferente de monosomía 7 o delección de 7q	
Síndrome mielodisplásico con bajo conteo de blastos y mutación SF3B1 (SMD-SF381)		Ausencia de delección de 5q, monosomía 7 o cariotipo complejo	SF3B1
Síndrome mielodisplásico con inactivación bialélica de TP53 (SMD-biTP53)	Menos del 20% en médula ósea y sangre periférica	Usualmente complejo	Dos o más mutaciones de TP53 o una mutación con evidencia de pérdida de copias de TP53 o cnLOH
Síndrome mielodisplásico morfológicamente definido			
Síndrome mielodisplásico con bajo conteo de blastos (SMD-LB)	Menos del 5% en médula ósea y menos del 2% en sangre periférica		
Síndrome mielodisplásico hipoplásico (SMD-h)			
Síndrome mielodisplásico con blastos incrementados (SMD-IB)			
SMD-IB1	5-9% en médula ósea o 2-4% en sangre periférica		
SMD-IB2	10-19% en médula ósea o 5-19% en sangre periférica o cuerpos Auer		
Síndrome mielodisplásico con fibrosis (SMD-f)	5-19% en médula ósea, 2-19% en sangre periférica		

La detección del 15% o más de sideroblastos en anillo puede sustituirse por mutación SF381. Terminología relacionada aceptada síndrome mielodisplásico con bajo conteo de blastos y sideroblastos en anillo.

Por definición 25% o menos de celularidad en médula ósea, edad ajustada.

Síndrome mielodisplásico neoplasia mielodisplásica cnLOH (*copy neutral loss of heterogozity*).

Las alteraciones patogénicas de TP53 se encuentran en un 7 al 11% de los síndromes mielodisplásicos; de éstos, dos terceras partes muestran mutaciones múltiples (*multi-hit*) consistentes con alteraciones bialélicas de TP53 definiendo al tercer grupo de neoplasia mielodisplásica con anomalías genéticas definitorias.¹

La clona neoplásica en este subtipo carece de la proteína residual P53 *wild type*, para detectarlo debe realizarse un análisis de secuenciación que cubra del exón 4 al 11. Cuando hay más

de 2 mutaciones de TP53 habitualmente hay afectación de ambos alelos y puede considerarse estado *multi-hit*. Hasta el 90% de estos pacientes tienen cariotipo complejo, lo que los coloca en IPSS-R de riesgo alto.¹

Síndrome mielodisplásico morfológicamente definido

Algunos de los cambios que encontramos en la clasificación de 2022 son la incorporación del término citopenia clonal de significado incierto (CCUS); ya no se requiere el término no clasifi-

cado de otra manera (NOS) o inclasificable, por lo que se retira dicho término. Por otro lado, se mantiene el corte del 20% de blastos para separar la leucemia aguda mieloide de la neoplasia mielodisplásica. Con respecto a la evaluación de displasia, se reconoce que es variable y ya no se hace la distinción entre displasia unilínea o multilínea y se considera opcional.¹

Los pacientes previamente clasificados como SMD-U se clasifican como SMD-LB. Sin embargo, aquéllos con el 1% de blastos sanguíneos tienen mal pronóstico similar al SMD-EB y requieren vigilancia estrecha. Los pacientes que no cumplen con los criterios de diagnóstico actuales para síndrome mielodisplásico se consideran citopenias clonales de significado incierto (CCUS).⁴

En este grupo se incluye a la neoplasia mielodisplásica hipoplásica (SMD-h) reconociéndola como una entidad separada asociada con ataque inmunitario mediado por las células T a la célula troncal hematopoyética y a los progenitores hematopoyéticos, así como expansión oligoclonal de linfocitos T CD8+ con sobreproducción de IFN- γ y TNF- α . Esta afección tiene rasgos que se sobreponen con hemoglobinuria paroxística nocturna y anemia aplásica, por lo que la evaluación morfológica debe ser rigurosa, incluyendo evaluación de biopsia de hueso y detección de mutaciones y anomalías citogenéticas.¹

También se incluye a las neoplasias mielodisplásicas con bajo conteo de blastos y blastos incrementados. De este último se subdivide en dos tipos de acuerdo con el porcentaje de blastos. En la distinción de SMD-IB2 y leucemia mieloide aguda en la reevaluación del umbral en el porcentaje de blastos existen varios desafíos, ya que considera que el punto de corte es arbitrario y no refleja siempre el comportamiento biológico; asimismo, la evaluación puede estar sujeta a variaciones por el muestreo y evaluación subjetiva y la carencia de un patrón de referencia

y los métodos actuales dan resultados discordantes. Si bien existió interés en reducir este umbral al 10%, se consideró que los desafíos eran similares pudiendo llevar a sobretratamiento. Esto llevó a que se eliminara el punto de corte en las leucemias mieloides agudas con alteraciones genéticas definitorias, pero manteniendo el corte del 20% para delimitar síndrome mielodisplásico de leucemia mieloide aguda. La categoría de SMD-IB2 puede considerarse equivalente a leucemia mieloide aguda por consideraciones terapéuticas.¹

Neoplasias mielodisplásicas infantiles

El síndrome mielodisplásico infantil es una neoplasia clonal de células troncales hematopoyéticas que surgen en niños y adolescentes (menores de 18 años) que conducen a hematopoyesis ineficaz, citopenias y riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda. La incidencia anual es de 1-2 por millón de niños, de los cuales del 10 al 25% cursan con aumento de blastos. En esta categoría se insiste en las diferencias biológicas con la enfermedad en el adulto.¹

El síndrome mielodisplásico infantil con bajo conteo de blastos (SMDc-LB) reemplaza el término "citopenia resistente de la infancia (RCC)". Se incluyen dos subtipos: síndrome mielodisplásico infantil con bajo conteo de blastos, hipocelular, y síndrome mielodisplásico infantil con bajo conteo de blastos, no especificados de otra manera (NOS).¹

En el diagnóstico se insiste en la exclusión de causas no neoplásicas de citopenias, como infecciones, deficiencias nutricionales, enfermedades metabólicas, síndromes de insuficiencia medular y enfermedades de la línea germinal (BMFS) y patologías de la línea germinal como requisito para el diagnóstico, ya que el 80% de los casos muestran médula ósea hipocelular con características similares a las de la anemia aplásica severa y otros síndromes de insuficiencia medular.¹

El síndrome mielodisplásico infantil con aumento de blastos (SMDc-IB) se define por la existencia del 5% o más de blastos en la médula ósea o 2% o más de blastos en sangre periférica; son comunes las anomalías citogenéticas adquiridas y mutaciones en la vía RAS, sobre todo en SMDc-IB en comparación con SMDc-LB.¹

Neoplasias mieloproliferativas-mielodisplásicas

Esta categoría se define porque muestra características patológicas y moleculares de las neoplasias mieloproliferativas y mielodisplásicas clínicamente manifestándose como una combinación de citopenias y citosis.¹

La afección más común de este grupo es la leucemia mielomonocítica crónica, caracterizada por monocitosis en sangre periférica y diversas combinaciones de mutaciones somáticas. Como criterio diagnóstico se disminuye el corte de monocitos, previamente se requería $1.0 \times 10^9/L$ a $0.5 \times 10^9/L$ para incluir casos previamente denominados LMMC oligomonocítica. En los pacientes con monocitosis absoluta es $\geq 0.5 \times 10^9/L$, pero $< 1.0 \times 10^9/L$, es necesaria la detección de una o más anormalidades clonales citogenéticas o moleculares y la existencia de displasia en al menos un linaje.¹

Se subdivide a la LMMC en mieloproliferativa (LMMC-MD) con leucocitos $< 13 \times 10^9/L$ y mieloproliferativa (LMMC-MP) con leucocitos $\geq 13 \times 10^9/L$ asociada con mutaciones en la vía RAS y mal pronóstico.¹

La leucemia mielóide crónica atípica pasa a llamarse síndrome mielodisplásico-neoplasias mieloproliferativas con neutrofilia.¹

Los criterios de diagnóstico para otros tipos de síndrome mielodisplásico-neoplasias mieloproliferativas no cambiaron.¹

Diferencias en el pronóstico con la nueva clasificación

Se ha comparado la supervivencia entre los pacientes con neoplasia mielodisplásica clasificados con criterios de la OMS de 2016 *versus* los clasificados con criterios de 2022. La mediana de supervivencia con criterios de 2016 fue de 4 años disminuyendo a 45 meses con criterios de 2022. Los pacientes con SMD-biTP53 y SMD-f tienen supervivencias más cortas que con otros subtipos (10 meses). La mediana de supervivencia de SMD-IB1 (24 meses) y SMD-IB2 (26 meses) fueron significativamente mayores que con el subtipo síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 1 SMD-EB1 (23 meses) y SMD-EB2 (17 meses).⁴

En términos clínicos, también se encontraron otras diferencias, por ejemplo, los sujetos con SMD-f tenían concentraciones de hemoglobina y de plaquetas más bajas. Los sujetos con SMD-biTP53 tenían concentraciones de hemoglobina más bajas, citogenética más compleja y tenían más probabilidades de ser clasificados como de muy alto riesgo en IPSS-R e IPSS-M en comparación con los pacientes con SMD-IB. Los pacientes con SMD-h tenían concentraciones más bajas de leucocitos, neutrófilos y plaquetas en comparación con aquéllos con SMD-LB.⁴

Con respecto a las alteraciones citogenéticas, se encontró que los pacientes clasificados como SMD-IB2 tenían mayor prevalencia de mutaciones en BCOR y WT1 en comparación con los sujetos con SMD-IB1. Los sujetos con SMD-f tenían mayor prevalencia de mutaciones U2AF1 y menor prevalencia de mutaciones RUNX1 en comparación con los sujetos con SMD-IB. La prevalencia de mutaciones en ASXL1, RUNX1, SRSF2, BCOR y STAG2 fueron significativamente menores en sujetos con SMD-biTP53 en comparación con aquéllos con SMD-IB. Los pacientes

con SMD-h tenían una frecuencia significativamente menor de mutaciones relacionadas con síndrome mielodisplásico, incluidas ASXL1 y U2AF1.⁴

Las mutaciones de NPM1, comunes en la leucemia mieloide aguda, también ocurren en personas con síndrome mielodisplásico, están asociadas con los bastones de Auer y pueden progresar rápidamente a leucemia mieloide aguda. Por lo que independientemente del porcentaje de blastos, la clasificación de 2022 los reclasifica como leucemia mieloide aguda, ya que pueden beneficiarse de las terapéuticas contra leucemia mieloide aguda.⁴

Los sujetos con MDS-biTP53 y MDS-f tuvieron las supervivencias más cortas, por lo que identifican un subtipo de muy alto riesgo. Suele encontrarse una citogenética compleja, progresión rápida de la enfermedad y resistencia a la terapia.

Por otro lado, la coexistencia de fibrosis de la médula ósea moderada a grave es un factor de riesgo que condiciona trombocitopenia más grave, progresión más rápida a leucemia mieloide aguda e insuficiencia de la médula ósea y se asocia con menor supervivencia. La existencia de mutaciones de U2AF1 en sujetos con MDS-f se relaciona con fibrosis grado 2/-3.⁴

Las mutaciones de TP53 de múltiples hits en síndrome mielodisplásico identifican un subtipo de muy alto riesgo que muestran citogenética compleja, progresión rápida de la enfermedad y resistencia a la terapia.

Los pacientes con SMD-h tienen más citopenias pero mejor pronóstico que los que tienen síndrome mielodisplásico normo o hiper celular, ya que tienen características inmunogénicas y

genómicas específicas; la evaluación morfológica cuidadosa es decisiva.⁴

Los sujetos con displasia unilineal representan un pequeño porcentaje, correspondiendo la mayoría a displasia multilineal; por otro lado, debe considerarse que una citopenia aislada no se asocia siempre con displasia de la misma línea.⁴

CONCLUSIONES

La nueva clasificación de la OMS de 2022 permite predecir el comportamiento clínico y biológico de los pacientes con el diagnóstico de neoplasia mielodisplásica, ya que define subgrupos de la enfermedad con mayor riesgo de progresión a leucemia; al mismo tiempo, facilita la clasificación de una enfermedad que previamente tenía muchos subgrupos determinados en muchas ocasiones por criterios morfológicos los cuales se reconoce que pueden ser discordantes, ya que son difíciles de estandarizar. En esta clasificación los grupos están determinados por rasgos citogenéticos y morfológicos y nos permite distinguir los grupos en riesgo en los que hay que realizar una vigilancia más estrecha.

REFERENCIAS

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022; 36 (7): 1703-19. <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
2. Tria FP IV, Ang DC, Fan G. Myelodysplastic syndrome: Diagnosis and screening. *Diagnostics* 2022; 12 (7): 1581. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071581>.
3. Sekeres MA, Taylor J. Diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes: A review. *JAMA* 2022; 328 (9): 872-880. doi: 10.1001/jama.2022.14578.
4. Zhang Y, Wu J, Qin T, et al. Comparison of the revised 4th (2016) and 5th (2022) editions of the World Health Organization classification of myelodysplastic neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 2875-2882. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01718-7>.