

Síndrome mielodisplásico: aspectos básicos y abordaje diagnóstico

Myelodysplastic syndromes: basics and diagnostic assessment

» Juan Camilo Cataño Pulgarín MD Esp¹

» Oscar Andrés Franco Tavera MD Esp¹

» Yaneth Rocío Orduz Rodríguez MD Esp²

¹ Universidad Nacional de Colombia

² Clínica Universitaria Colombia

Recibido el 15 de febrero de 2021; Aceptado el 11 de agosto de 2021

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.120>

Resumen

El Síndrome Mielodisplásico (SMD) es un grupo de neoplasias hematológicas cuyo diagnóstico se basa en la presencia de citopenia inexplicada, displasia de alguna de las líneas mieloides y anormalidades citogenéticas típicas. Los estudios moleculares han permitido avanzar en el estudio de la fisiopatología y se han incorporado también al abordaje diagnóstico, permitiendo la clasificación en subtipos específicos, así como la predicción de respuesta a terapias específicas y el pronóstico. A pesar de esto, el diagnóstico aún recae en una adecuada historia clínica, en el análisis morfológico, en la exclusión de otras entidades que cursan con displasia y en los estudios de citogenética. La citometría de flujo no hace parte de los criterios diagnósticos, pero puede ser de utilidad en casos dudosos. El pronóstico es variable en función del subtipo pero, en general, es pobre y además del IPSS-R, se han identificado otras variables que inciden en el pronóstico, sobre todo en los casos asociados a terapia.

Palabras clave: Síndromes mielodisplásicos; médula ósea; inmunohistoquímica; citometría de flujo; citogenética.

Abstract

The myelodysplastic syndrome is a group of hematological neoplasms which diagnosis relies on the finding of unexplained cytopenia, morphological dysplasia of any of the major myeloid lines and typical cytogenetic aberrations; molecular studies have aided in the study of its pathophysiology and have been incorporated in the diagnostic assessment, predicting response to specific therapeutic

* **Autor para correspondencia:** Juan Camilo Cataño. Médico cirujano. Residente segundo año Patología Anatómica y Clínica.

Correo electrónico: jccataño@unal.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.120>

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/>

agents and prognosis. However, its diagnosis still depends on a detailed medical examination, the morphological analysis, the exclusion of other entities that cause dysplasia and the cytogenetic studies. The flow cytometry is not a diagnostic criterion but may be helpful in equivocal cases. The prognosis is overall poor but varies according to the specific subtype and besides the IPSS-R, there are other factors that influence it particularly in therapy-associated cases.

Keywords: Myelodysplastic syndromes; bone marrow; immunohistochemistry; flow cytometry; cytogenetics.

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un conjunto de desórdenes clonales de las células madre hematopoyéticas asociados con hematopoyesis inefectiva y se manifiestan con citopenia, displasia de las líneas mieloides, anomalías genéticas y un mayor riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda (LMA).⁽¹⁻⁴⁾

El diagnóstico de SMD se basa en tres ejes:⁽²⁾ citopenia persistente y sin otra explicación, displasia morfológica significativa y evidencia citogenética o molecular de hematopoyesis clonal.

La citopenia es definida de acuerdo al *International Prognostic Scoring System (IPSS)* de 1997, como un valor de hemoglobina <10g/dL, un conteo de plaquetas <100 x 10⁹/L y un conteo de neutrófilos <1.8 x 10⁹/L;⁽⁵⁾ sin embargo, en presencia de hallazgos morfológicos o citogenéticos típicos puede hacerse el diagnóstico con valores mayores de hemoglobina (12 g/L en mujeres o 13g/L en hombres o plaquetas (<150 x 10⁹/L).⁽¹⁾

Por su parte, la displasia debe comprometer al menos el 10 % de alguna de las líneas mieloides. El conteo de blastos debe ser <20 %, valor a partir del cual debe considerarse el diagnóstico de LMA. De la misma forma, en presencia de rearrreglos cromosómicos característicos, tales como t(15;17) PML-RARA, inv(16)/t(16; 16) CBF-MYH11 o t(8; 21) RUNX1-RUNX1T1, el caso debe ser clasificado como LMA aunque el conteo de blastos sea <20 %.^(2,4)

Las anomalías citogenéticas están presentes en el 40-50 % de los casos primarios y en >90 % de los casos asociados a terapia. Aunque su presencia no es indispensable, hay cambios citogenéticos típicos que permiten diagnosticar SMD en pacientes con citopenia

inexplicada sin cambios displásicos (por ejemplo, pérdida de cromosoma 7, del(7q), del(5q) e i(17q); pérdida del cromosoma 13, del(13q) y pérdida del cromosoma 11). A pesar de esto, algunas de las anomalías citogenéticas más comunes, como la del(20q), la ganancia del cromosoma 8 y la pérdida del cromosoma Y, pueden observarse en pacientes sanos o con otras causas de citopenia y por sí solos no constituyen un diagnóstico de SMD.^(1,2)

Finalmente, las mutaciones somáticas están presentes en el 80-90 % de los SMD; muchas de estas se observan en individuos sanos de edad avanzada, por lo que su presencia en ausencia de otros criterios no puede usarse para hacer el diagnóstico.^(1,2) Por ejemplo, en una cohorte de 53 individuos con pancitopenia se evaluó la frecuencia de mutaciones en 20 genes asociados con SMD respecto a pacientes con malignidades hematológicas ya diagnosticadas, sin que se encontraran diferencias significativas entre ambos grupos. Adicionalmente, durante el seguimiento ninguno de los casos clasificados como pancitopenia idiopática (28 de los casos) desarrolló SMD o LMA.⁽⁶⁾

Pre-fases Potenciales del Síndrome Mielodisplásico

Las células hematopoyéticas pueden exhibir aisladamente alteraciones citogenéticas, mutaciones somáticas, citopenia o displasia. Se ha propuesto que estas condiciones sean previas o precursoras al SMD y se han clasificado en cuatro grupos: citopenia idiopática de significado indeterminado (ICUS), displasia idiopática de significado desconocido (IDUS), citopenia clonal de significado desconocido (CCUS) y hematopoyesis clonal de potencial

indeterminado (CHIP).⁽⁴⁾

Citopenia Idiopática de Significado Indeterminado (ICUS)

Es la citopenia persistente (mayor de cuatro a seis meses) en cualquier línea mieloide, en ausencia de otros criterios diagnósticos de SMD y no explicada por otra condición. No hay un consenso para la definición de citopenia y diferentes grupos han propuesto puntos de corte diferentes. El International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome (IWGM-MDS) propone los mismos criterios que la Organización Mundial de la Salud (OMS) emplea para SMD, mientras que un grupo conformado por expertos del US National Comprehensive Cancer Network (NCCN), el International Working Group (IWG) y el European Leukemia Net (ELN) en 2007, fijaron valores diferentes para la hemoglobina y el conteo de neutrófilos (11g/dl y $1.5 \times 10^9/L$, respectivamente).⁽⁷⁻⁸⁾ Incluso algunos autores proponen emplear los puntos de corte de normalidad del cuadro hemático de la OMS (hemoglobina <13 g/dL [hombres], <12 g/dL [mujeres]; conteo absoluto de neutrófilos < $1.8 \times 10^9/L$; plaquetas < $150 \times 10^9/L$).⁽⁹⁾

La incidencia y prevalencia son de difícil estudio dado que muchos de estos pacientes no son estudiados a profundidad en consideración de sus comorbilidades y expectativa de vida, además de las dificultades propias del abordaje diagnóstico, sobre todo en los casos de neutropenia y trombocitopenia.⁽¹⁰⁾

El curso clínico es variable, con resolución espontánea y desarrollo de SMD o de alguna otra neoplasia hematolinfoide, desenlace que ocurre en aproximadamente en un 10 % a 12 % de los casos.⁽⁷⁻¹⁰⁾

Citopenia Clonal de Significado Desconocido (CCUS)

El término describe la presencia de citopenia inexplicada con evidencia de una mutación clonal, que no cumple los criterios de una neoplasia hematolinfoide. Las anormalidades clonales pueden ser aberraciones citogenéticas

o mutaciones somáticas, detectadas por FISH, secuenciación completa del exoma o secuenciación de última generación y presentes en al menos 2 % de las células analizadas (carga clonal) o del DNA analizado (frecuencia de la variante alélica).^(8, 9)

Algunos autores consideran que este punto de corte (2 %) no es suficiente para explicar una citopenia dependiente de un proceso clonal, por lo que proponen un punto de corte de 20 %, basándose en observaciones previas que indican que cargas alélicas mayores a este valor, progresan a neoplasia mieloide en un 95 % de los casos en el transcurso de 10 años.⁽⁹⁾

Displasia idiopática de significado desconocido (IDUS)

Ocurre en casos con displasia mieloide sin evidencia de citopenia, de anormalidades citogenéticas y moleculares y de una causa obvia. En la mayoría de los casos, la displasia es reactiva a algún proceso posteriormente identificado en el seguimiento.^(4, 9)

Hematopoyesis Clonal de Potencial Indeterminado (CHIP)

Define la detección de alteraciones somáticas (el término se usa por lo general para variantes de un solo nucleótido) en genes ligados a neoplasias hematológicas en una clona con una carga alélica mayor o igual al 2 %, en un individuo sano sin citopenia persistente. Estos individuos presentan un mayor riesgo de adquirir neoplasias malignas mieloides (primarias o asociadas a tratamiento) o linfoides.⁸ De hecho, estas variantes en un 90 % de los casos comprometen genes conductores de cáncer y frecuentemente mutados en SMD como DNMT3A (metilación de DNA), TET2 (hidroximetilación de DNA) y ASXL1 (metilación y ubiquitinación de histonas).⁽⁹⁾

A pesar de esta definición, el tamaño mínimo para considerar una clona como biológicamente relevante aún está en discusión y el umbral de 2 % fue establecido porque es el límite de detección de variantes por secuenciación de exoma. Sin embargo, los métodos de secuenciación dirigida

modernos permiten detectar mutaciones de menos del 0.5 %; estas clonas minúsculas se detectan en el 95 % de los individuos mayores de 60 años, siendo persistentes a lo largo de los años.⁽⁹⁾

A pesar de que la hematopoyesis clonal multiplica por diez el riesgo de neoplasias hematológicas, aun así, el riesgo de transformación es bajo (0.5-1%/año).⁽⁹⁾

Epidemiología

Los SMD ocurren principalmente en adultos mayores, con una edad media al diagnóstico que está entre los 70 y los 76 años.^(11,12) El 86.4 % de los pacientes se diagnostican después de los 60 años y más de la mitad de los restantes después de los 75 años. En Estados Unidos la incidencia anual general es de 3-5 casos por cada 100.000 personas,^(12,13) sin embargo, hay evidencia que sugiere un importante subregistro.^(12,14)

Con respecto al sexo, hay predominancia en hombres, con una incidencia de 4.5-7.7 casos por 100.000 personas-año, mientras que en las mujeres la incidencia es de 2.7-4.1 casos por 100.000 personas-año. La relación de incidencia hombre/mujer se incrementa con la edad, siendo casi igual a 1 a los 40 años y entre 1.8-2.8 hacia la octava década de vida⁽¹²⁻¹³⁾.

Se ha estudiado la distribución racial, encontrando mayor incidencia en personas blancas (4.8 por cada 100.000 personas año) y menor en personas asiáticas y de las islas del Pacífico (3.2 por cada 100.000 personas-año).⁽¹²⁾

Etiología

Para el SMD primario (de novo), aquel que ocurre en ausencia de antecedente de quimioterapia o exposición a radiación, se han descrito múltiples factores de riesgo. Una revisión sistemática de 33 estudios encontró una relación positiva entre el SMD y la obesidad (índice de masa corporal o IMC>30), el tabaquismo (mayor en activos con una exposición de un paquete/año o más), las enfermedades autoinmunes, la anemia, el antecedente de infecciones adquiridas en comunidad en el año previo y el antecedente de

uso de fármacos antituberculosos.⁽¹⁵⁾

El SMD asociado a la exposición a benceno se ha estudiado principalmente en trabajadores de la industria petrolera. Un análisis internacional que incluyó personal de Australia, Canadá y Estados Unidos, encontró un OR de 4.3 para el desarrollo de SMD en individuos con una exposición acumulada mayor a 2.93 ppm-año, respecto a aquellos con una menor o igual a 0.348 ppm-año.⁽¹⁶⁾

Algunos desórdenes hematológicos tales como la anemia de Fanconi, la disqueratosis congénita, el síndrome Shwachman-Diamond y la anemia de Diamond-Black, también se asocian con un mayor riesgo de padecer esta entidad. En la neutropenia congénita severa, por ejemplo, la incidencia acumulada de SMD y LMA es de 10.8 % en 20 años y de 22 % en 15 años en pacientes tratados con G-CSF. En el síndrome Shwachmann-Diamond, por su parte, la incidencia cumulativa a 20 años es de 18.8 % y a 30 años de 36.1%.⁽¹⁷⁾

El SMD asociado a terapia se incluye en la denominación de neoplasias mieloides relacionadas a terapia y corresponde del 2.3 al 20 % de los casos de SMD. 19 La incidencia en pacientes tratados con quimioterapia puede ser hasta de 6.3 % a 20 años y de 24.3 % a cinco años en aquellos con antecedente de trasplante autólogo de células hematopoyéticas.⁽¹⁸⁾

Fisiopatología

La aparición de mutaciones somáticas es un evento inevitable ligado a la división celular y la acumulación de estas, ocurre rápidamente en células con alta capacidad replicativa, como es el caso de las células hematopoyéticas. Por esta razón, el hallazgo de estas mutaciones es casi que ubicuo después de la quinta década de vida, siendo la mayor parte de estas, por su naturaleza aleatoria y funcionalmente silentes. Sin embargo, si aparecen en relación con ciertos genes, pueden dar a su célula portadora ventajas en el crecimiento y la expansión.⁽⁹⁾

Mediante secuenciación de última generación se reveló que los pacientes con SMD tienen en promedio nueve mutaciones en la región codificante. En el 65 % de los casos están comprometidos genes de splicing de mRNA

(SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2); en el 47 % genes de metilación de DNA (DNMT3A, IDH1/2, TET2) y en el 28 % genes de modificación de histonas (ASXL1, BCOR, EZH2). A pesar de que muchos de los genes comprometidos se comparten con leucemia mieloide aguda, esta última se caracteriza por tener mayor frecuencia de mutaciones en el receptor tirosina quinasa, la vía RAS y los genes CEBPA e IDH1/2, mientras que muestran menor compromiso de reguladores epigenéticos y factores de splicing, frecuentes en SMD.⁽²⁰⁾

El papel de las alteraciones citogenéticas en la fisiopatología del SMD se ha estudiado con relación a la pérdida de genes supresores tumorales. Por ejemplo, la del(5q), que es la aberración citogenética más frecuente (20 % de todos los casos y 40 % de los casos relacionados con quimioterapia),⁽²¹⁾ genera la haploinsuficiencia de miR-145 y miR-146a, lo que aumenta los niveles del factor transcripcional FLI1, así como la expresión de TIRAP y TRAF6 (dos toll-like receptors),⁽²²⁾ mientras que la CSNK1A1 haploinsuficiente favorece la proliferación al disminuir la inhibición de la β -catenina.⁽²⁰⁾

La segunda alteración cromosómica en frecuencia corresponde a las del cromosoma 7 (del(7q) en el 8 % de los casos de novo y monosomía 7 en el 4 %), con compromiso consistente de los genes CUX1, MLL5, DOCK4 y EZH2. El papel de cada uno de estos en la fisiopatología del SMD aún no es claro.^(22,23) Otras anomalías citogenéticas estudiadas incluyen la trisomía 8 (con regulación al alza de los factores antiapoptóticos survivina, c-myc y CD1) y varias con compromiso del cromosoma 3, que, aunque raras, se relacionan con un mal pronóstico, probablemente por compromiso del gen EVI1, un factor de transcripción involucrado en la regulación del ciclo celular.⁽²²⁾

En caso de los síndromes mielodisplásicos asociados a terapia, la patogénesis se relaciona con el mecanismo de acción de los agentes quimioterapéuticos; la alquilación genera un mal apareamiento de las bases y ruptura de cadenas sencillas y dobles, mientras que los inhibidores de topoisomerasa II estabilizan el complejo covalente formado por la enzima y el DNA, impidiendo la religación y generando

ruptura cromosómica. Los intentos de reparación pueden generar traslocaciones y posterior transformación maligna.⁽¹⁸⁾

Manifestaciones Clínicas

La mayoría de los pacientes se presentan con sintomatología asociada con las citopenias. La anemia suele presentarse más comúnmente que la trombocitopenia o la neutropenia y al menos una tercera parte de los pacientes requieren transfusión de glóbulos rojos al momento del diagnóstico.⁽¹⁾ En la *tabla 1* se resumen las manifestaciones clínicas asociadas a síndrome mielodisplásico.^(11, 24-29)

Diagnóstico

El diagnóstico requiere de análisis morfológico en los extendidos de sangre periférica y aspirado de médula ósea y en la biopsia de médula ósea. Así mismo, debe contarse con la historia clínica y los resultados del cariotipo convencional en médula ósea, las pruebas genéticas moleculares y el inmunofenotipo en citometría de flujo.⁽²⁾

Análisis Morfológico

La clasificación morfológica del SMD se basa en el porcentaje de blastos en la médula ósea y sangre periférica, el tipo y grado de displasia y en el porcentaje de sideroblastos en anillo. Las líneas afectadas por la citopenia a veces no son necesariamente las que manifiestan la displasia.⁽¹⁾

Determinación del porcentaje de blastos.

Debe hacerse un conteo diferencial de todas las células nucleadas en 500 células en el extendido de médula ósea (mielograma), de las cuales al menos 100 deben ser no eritroides.^(3,4) Las tinciones apropiadas son Wright-Giemsa, Peppenheim o Romanowsky, además de la tinción para hierro, que es indispensable para identificar y contar sideroblastos en anillo.⁽⁴⁾

Igualmente, debe hacerse conteo diferencial en sangre periférica, el cual además de ser útil para la clasificación, tiene valor pronóstico, dado que un conteo de blastos en sangre periférica mayor que en médula ósea predice una menor sobrevida.^(3,30)

Tabla 1. Manifestaciones clínicas del SMD

Manifestaciones	Definición	Frecuencia	Observaciones
Trombocitopenia	<100 x 10 ⁹ /L	40-65 %	Peor pronóstico: sobrevida media de 7 meses (vs 41 meses sin trombocitopenia). Sangrado es causa de muerte en 24 % de pacientes.
	<20 x 10 ⁹ /L	17 %	
Anemia	<10g/dL	Hasta 98 %	Hasta el 66 % son dependientes de transfusión.
Neutropenia	<1.5 x 10 ⁹ /L	Hasta 39 %	
Síndromes Paraneoplásicos/ Enfermedades Autoinmunes	Hipotiroidismo, AR***, anemia perniciosa. Raros: SRIS con o sin linfocitosis hemofagocítica, LES**, enfermedad de Behcet.	10-48 %	Retrasan el diagnóstico. Se relacionan con ↑IPSS*. Menor sobrevida (69 % vs 88 % a los 30 meses). Enfermedad de Behcet: relacionada con trisomía 8 y mayor compromiso gastrointestinal.
Cutáneas	Dermatosis neutrofilicas, vasculitis leucocitoclástica	9-55-25 %	Sin implicación pronóstica.

Fuente: Elaborada con base en (11, 24 -29). *IPSS: Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado. **LES: Lupus Eritematoso Sistémico. ***AR: Artritis reumatoide.

La presencia de bastones de Auer indica SMD con exceso de blastos tipo 2, independientemente del porcentaje de estos.⁽³¹⁾

Valoración de la displasia. El número de líneas displásicas es importante para la clasificación y también es predictor del comportamiento de la enfermedad. La evaluación del grado de displasia se hace mejor en el extendido de médula ósea; un abordaje adecuado de la morfología depende de la calidad de la preparación y coloración, sobre todo para la evaluación de los gránulos de los neutrófilos. Las láminas deben obtenerse de especímenes frescos, no expuestos a agentes anticoagulantes por más de dos horas.⁽¹⁾ Para la evaluación de los megacariocitos deben contarse mínimo 30; dado que su cantidad puede ser muy baja para definir el porcentaje de displasia en el extendido, esto puede ser valorado en la biopsia de médula ósea.⁽⁴⁾

Otro punto a tener en cuenta es que la concordancia entre observadores expertos para el diagnóstico de displasia sea de hasta el 78 %, por lo que su valoración está sujeta a

cierto grado de variación.⁽³²⁾

Características de la displasia.

Diseritropoyesis. Se manifiesta principalmente en el núcleo, con gemación, formación de puentes internucleares, cariorrexis y multinucleación. Los cambios megaloblásticos, mejor valorados en los estadios policromático y ortocromático, pueden estar presentes, pero no son suficientes para el diagnóstico. En el citoplasma puede haber vacuolización, formación de sideroblastos en anillo y positividad aberrante para PAS.⁽¹⁾

La inclusión de criterios adicionales a estos (sugeridos por la OMS), no aumenta la sensibilidad ni especificidad para el diagnóstico.⁽³²⁾

Disgranulopoyesis. Se caracteriza por binucleación, hipersegmentación nuclear, núcleos en anillo, pseudo anormalidad de Pelger-Huet, hipogranularidad citoplasmática, pseudo gránulos de Chédiak Higashi y tamaño pequeño.^(1,33)

Displasia megacariocítica. El hallazgo más confiable lo constituyen los

micromegacariocitos, definidos por un tamaño menor o igual al de un promielocito y con un núcleo no lobulado o bilobulado. ^(1,4,31) Otros hallazgos son los núcleos hipolobulados, no lobulados, hipersegmentados, bizarros y la presencia de múltiples núcleos separados. ⁽³³⁾

Biopsia de Médula Ósea

La biopsia de médula ósea aporta información adicional sobre el porcentaje de blastos, distribución espacial de los mismos, la celularidad, la morfología de los megacariocitos y la fibrosis del estroma.

Los especímenes se toman usualmente de la espina ilíaca posterior y deben contar con una longitud mínima de 1.5 cms. Deben fijarse en formalina neutra, descalcificarse en EDTA por lo menos durante ocho horas y embeberse en parafina para cortarse en secciones de 1-3 μm . Las tinciones de rutina son hematoxilina-eosina, Giemsa o AS-D cloroacetato esterasa. ⁽⁴⁾

La médula ósea es usualmente hiper celular y menos frecuentemente normocelular o hipocelular. ^(4,31) La celularidad debe siempre valorarse en la biopsia de médula ósea, dado que el aspirado tiene una concordancia con la misma, de solo el 36.5 %. ⁽³⁴⁾

Los síndromes mielodisplásicos agresivos se caracterizan por la presencia de agregados (3-5 células) o clusters (>5 células) de células mieloides inmaduras, ubicados centralmente y lejos de estructuras vasculares y superficies endostiales de las trabéculas óseas (“localización anómala de precursores inmaduros” o ALIP por sus siglas en inglés). ⁽³¹⁾

La inmunohistoquímica (CD34 y CD117) es útil para confirmar la naturaleza blástica de las células inmaduras, sobre todo en presencia de hipocelularidad y fibrosis. Por su parte, CD42b y CD61 facilitan la identificación de megacariocitos pequeños y micromegacariocitos, para lo cual también puede ser útil el uso de PAS. Tanto la triptasa como el CD117 identifican los mastocitos, los cuales están elevados en casi todos los pacientes con SMD y pueden tener apariencia de célula ahusada. Si estos son prominentes, forman grupos o clusters compactos o expresan CD2/CD25; es apropiado hacer análisis de KIT (KIT D816V) para detección de mastocitosis sistémica coexistente. Los

marcadores para otras líneas como CD3, CD14 o CD20 pueden usarse a discreción; p53 tiene valor pronóstico significativo. ^(4,31)

La eosinofilia (conteo >5 %) y basofilia (conteo >1 %) en médula ósea tienen una prevalencia del 12.5 % y el 11.8 % respectivamente y se relacionan con puntajes de IPSS más altos y anormalidades citogenéticas de grupo de riesgo pobre e intermedio. ⁽³⁵⁾

Consideraciones diagnósticas en casos especiales

Síndrome mielodisplásico hipoplásico.

Ocurre en el contexto de médula ósea hipocelular (≤ 25 %); se relaciona más con trombocitopenia y neutropenia, aunque parece tener un pronóstico favorable. ^(31,34) No constituye un subtipo específico, sin embargo, debe tenerse en cuenta para el diagnóstico diferencial de la anemia aplásica de la cual puede distinguirse por la presencia de displasia significativa (micromegacariocitos con mayor frecuencia), aumento de blastos por marcación con CD34 y un cariotipo anormal. ^(31,36) La transformación gelatinosa (hipoplasia medular, atrofia grasa y depósito de material gelatinoso extracelular) es un hallazgo muy raro en pacientes diagnosticados con SMD y parece relacionarse con aberraciones del cromosoma 7. ⁽³⁷⁾

Síndrome mielodisplásico con fibrosis.

Corresponde a los casos con mielofibrosis grado 2 o 3 de la OMS. Se observan en el 10-15 % de los SMD. No constituye tampoco un subtipo específico de esta entidad, pero estos casos pueden ser erróneamente diagnosticados como síndromes mielodisplásicos de bajo grado si solo se hace conteo de blastos en aspirado de médula ósea, por lo que la biopsia con estudio de inmunohistoquímica con CD34 y CD117 es de particular importancia. A diferencia de la mielofibrosis primaria, raramente cursa con esplenomegalia, leucoeritroblastosis o hematopoyesis intrasinusoidal, y se asocia con morfología típica en los megacariocitos, así como con aumento de blastos por CD34. Estos casos suelen tener un mal pronóstico. ⁽³⁸⁾

Diagnósticos Diferenciales de Displasia

Aunque algunas características morfológicas como la presencia de neutrófilos agranulares

y de micromegacariocitos son altamente sugestivos de SMD, siempre debe establecerse si la displasia tiene origen en un desorden clonal o es resultado de otro proceso. ⁽³²⁾ Algunas condiciones que pueden simular SMD incluyen ciertos déficits nutricionales (vitamina B12, ácido fólico y cobre), intoxicaciones (arsénico, plomo y zinc), algunos medicamentos (Isoniazida, Mofetil micofenolato, TMP/SMX, tacrolimus, G-CSF), así como agentes infecciosos (CMV, EBV, HBV, HCV, Parvovirus B19 y *Leishmania* spp). Otros escenarios en los que puede observarse displasia morfológica incluyen el hipotiroidismo, las enfermedades autoinmunes, la enfermedad renal crónica, la hepatopatía crónica (que se asocia con neutropenia y trombocitopenia), la hemoglobinuria paroxística nocturna, los síndromes hereditarios de falla medular, la aplasia pura de serie roja y el compromiso linfomatoso de la médula ósea en leucemia de células peludas y en leucemia de linfocitos grandes granulares. ^(4,31)

Inmunofenotipo

El análisis inmunofenotípico por citometría de flujo no constituye un criterio diagnóstico ni clasificatorio en SMD y no reemplaza la valoración morfológica, dado que está sujeto a discordancias por fibrosis o dilución, ^(1,4) y sobreestima la relación mieloeitroide (calculada como la relación de células CD33+ con todas las células rojas nucleadas). Así, la concordancia entre la citometría de flujo y la biopsia/extendido de médula ósea para el diagnóstico de SMD es del 87 %. ⁽³⁹⁾

A pesar de esto, la citometría de flujo puede emplearse para guiar el tratamiento y es de utilidad para soportar el diagnóstico en casos dudosos. Los resultados posibles son ausencia de características relacionadas con SMD, anormalidades no conclusivas, o anormalidades altamente consistentes con neoplasia mieloides clonal como SMD. ⁽⁴⁾

Las anormalidades inmunofenotípicas pueden ser detectadas en progenitores CD34+, neutrófilos en maduración, monocitos y precursores eritroides; las características inmunofenotípicas en SMD en cada uno de estos compartimentos ya ha sido descritas. ^(1,4,39,40) El Grupo de Trabajo de Citometría de

Flujo de la *International/European LeukemiaNet* sugiere evaluar como mínimo la dispersión lateral, así como la expresión de CD45, CD34, HLA-DR, CD11b, HLA-DR/CD11b, CD11b/CD16, CD13/CD11b, CD13/CD16, CD13/CD33, CD14, CD15, CD15/CD10, CD19, CD19/CD10, CD36, CD36/CD14, CD5, CD56, CD7, CD71 y CD71/CD235. ^(4,41) Los hallazgos aberrantes en al menos tres de las características evaluadas y al menos dos compartimentos celulares afectados, son altamente sugestivos de SMD. ⁽¹⁾

Se ha valorado el rendimiento de estos parámetros para el diagnóstico de SMD en los progenitores CD34+. Por ejemplo, los hallazgos significativamente relacionados con SMD en un estudio fueron una menor proporción de granulocitos CD10+ y mayor proporción de granulocitos CD56+, con un aumento del compartimento más inmaduro de las células mieloides (CD33+ CD16-, CD45+ CD16-, CD13+ CD16-). ⁽³⁹⁾ La reducción de CD38 en las células CD34 positivas ha mostrado una sensibilidad de 95 % y una especificidad del 92 % para el diagnóstico de SMD de bajo grado. ⁴² Por otro lado, la disminución de la expresión de CD117 a un nivel <30 % en los neutrófilos, tiene una especificidad del 95 % y un valor predictivo positivo del 90 %. ⁽⁴³⁾

Se han desarrollado criterios diagnósticos objetivos para la valoración de SMD, siendo los más conocidos los propuestos por Ogata, los cuales establecen un diagnóstico de SMD con dos o más de los siguientes: cluster de mieloblastos mayor o igual al 1%, baja dispersión lateral de los granulocitos (menor o igual a 6), expresión anormal de CD45 en los mieloblastos (<3.77 o >6.2) y cluster de progenitores de células B menor de 5 %. La inclusión en estos criterios de una expresión de CD177 menor o igual a 30 % en los granulocitos, incrementó la sensibilidad del 78 % al 90 % conservando una especificidad del 91 %. ⁽⁴³⁾

Perfil Genético

Los estudios citogenéticos son de importancia para la determinación de la clonalidad, el pronóstico y la correlación con las características morfológicas y clínicas. El cariotipo convencional con la valoración de mínimo 20 metafases debe realizarse en todos los pacientes. Una clona se

define como dos o más metafases con el mismo rearrreglo estructural (delección, inversión, traslocación) o al menos tres con pérdida del mismo cromosoma. En caso de no lograr crecimiento celular o un resultado equívoco, debe emplearse FISH con análisis de al menos las regiones 5q31, cep7, 7q31, 20q, cep8, cepY y p53. El cariotipo debe repetirse durante el seguimiento dado que la evolución de este se relaciona con el pronóstico y la progresión.⁽⁴⁾

Los cariotipos complejos (tres o más anormalidades) típicamente incluyen a los cromosomas 5 y/o 7 con pérdida completa o del(5q) o del(7q). También tienen un curso clínico no favorable.^(44,45)

Las mutaciones somáticas, que ya se discutieron previamente, pueden coexistir en una misma clona (frecuentemente se relacionan las que afectan el spliceosoma con las que comprometen factores epigenéticos). Además, algunas mutaciones tienen características morfológicas específicas: mientras que la mutación en SF3B1 se asocia con sideroblastos en anillo, las alteraciones de ASXL1, RUNX1, TP53 y SRSF2 se asocian con displasia granulocítica severa.⁽²⁰⁾

Subtipos del Síndrome Mielodisplásico

El SMD comprende varios subtipos en relación con el número de citopenias presentes al momento del diagnóstico, el número de líneas mieloides con displasia, la presencia de sideroblastos en anillo y el porcentaje de blastos en sangre y médula ósea. Respecto a las aberraciones genéticas, solo la del(5q) corresponde a un subtipo diferenciado de SMD, aunque la mutación del gen SF3B1 se incluye como criterio diagnóstico del SMD con sideroblastos en anillo dada su estrecha relación con este subtipo.⁽¹⁾ En las figuras 1 a 4 se presenta un algoritmo diagnóstico para la subclasificación, a partir del número de líneas comprometidas por displasia.

Pronóstico

El pronóstico del SMD varía dependiendo del subtipo, aunque en general es pobre, con una supervivencia del 31.3 % a los cinco años.^(3,12) En consideración a esto, la OMS clasifica esta entidad en tres grupos de riesgo según

su predisposición al desarrollo de LMA y a la supervivencia, excluyendo los SMD inclasificables, debido a que su comportamiento es heterogéneo.⁽¹⁾

- Riesgo Bajo: con displasia de una sola línea, con sideroblastos en anillo y displasia de una sola línea y con delección aislada de 5q.

- Riesgo Intermedio: con displasia multilínea y con sideroblastos en anillo y displasia multilínea.

- Riesgo Alto: con exceso de blastos.

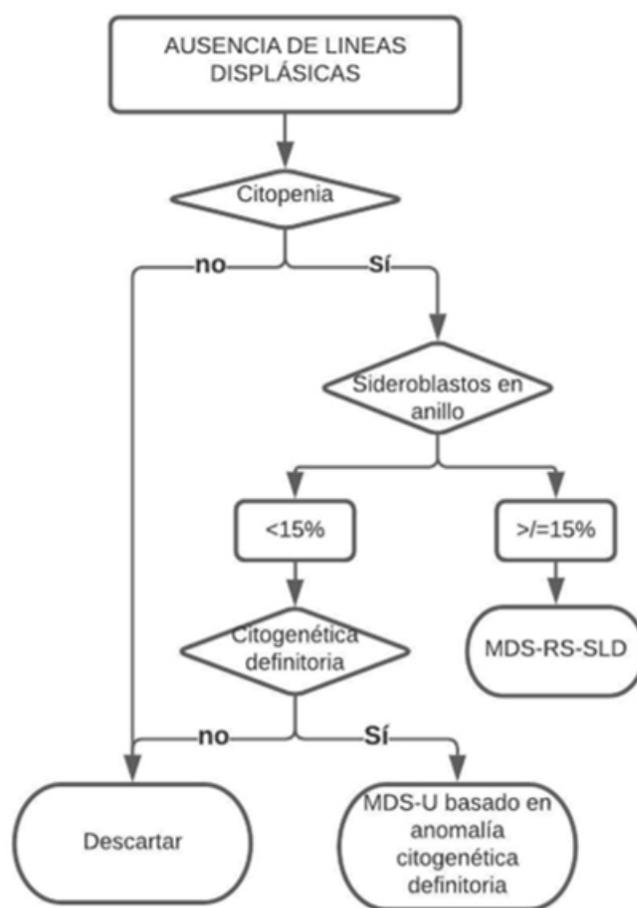


Figura 1. Algoritmo de clasificación de síndromes mielodisplásicos en ausencia de displasia.

Fuente: elaboración propia a partir de las recomendaciones de WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2016, revised 4th edition.

Nota: en ausencia de displasia morfológica, el diagnóstico de SMD solo debe hacerse en presencia de citopenia con alteraciones citogenéticas definitivas; la presencia de sideroblastos en anillo en porcentaje mayor o igual a 15 % es por definición displasia eritroide significativa. MDS-U: síndrome mielodisplásico inclasificable; MDS-RS-SLD: síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo con displasia de una sola línea.

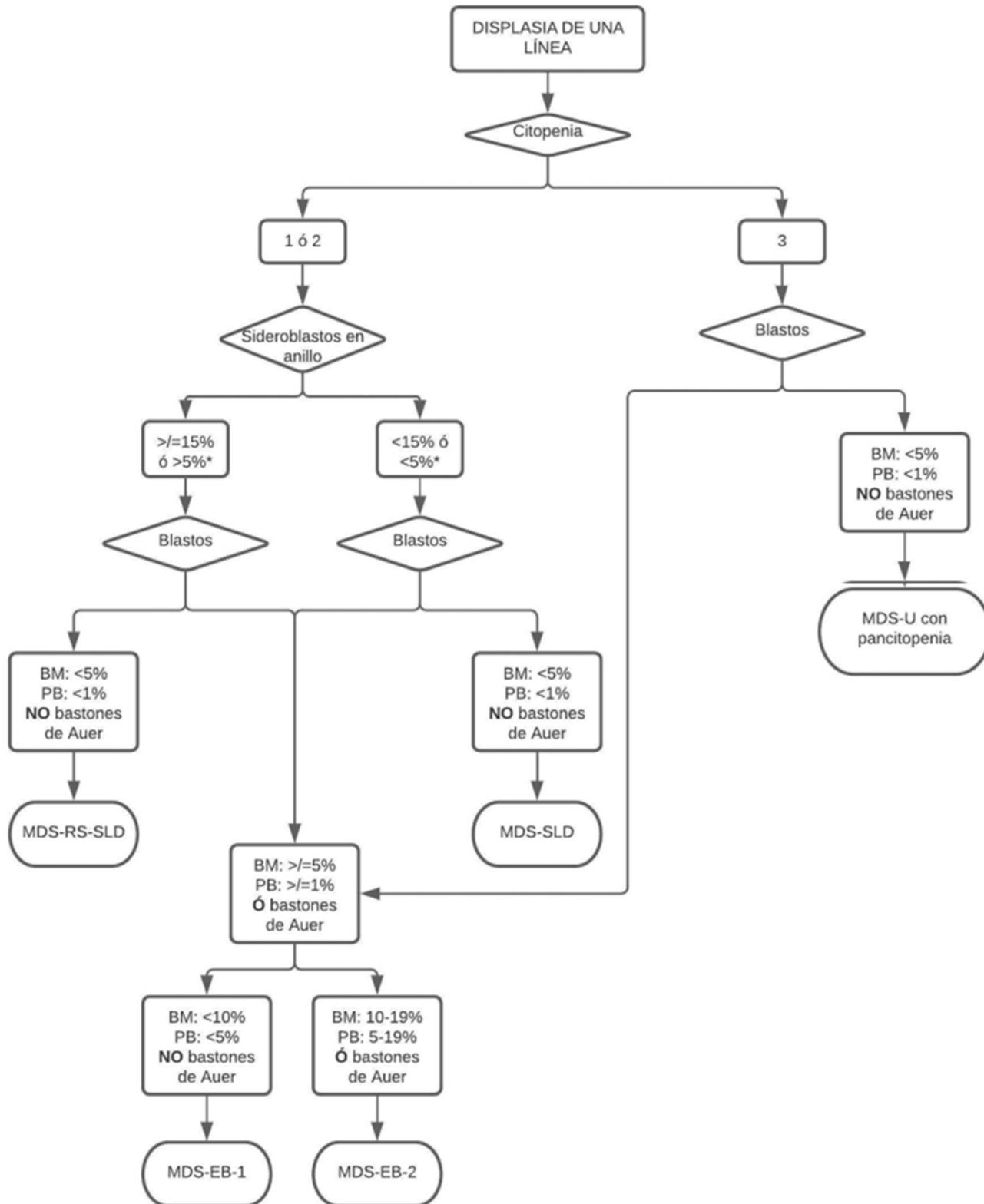


Figura 2. Algoritmo de clasificación de síndromes mielodisplásicos con displasia de una línea.

Fuente: elaboración propia a partir de las recomendaciones de *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2016 revised 4th edition*.

* Casos con sideroblastos en anillo del 5% o más y mutación de SF3B1 también se clasifican como síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo. MDS-RS-SLD: síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo con displasia de una sola línea; MDS-EB-1: síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 1; MDS-EB-2: síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 2; MDS-SLD: síndrome mielodisplásico con displasia de una sola línea; MDS-U: síndrome mielodisplásico inclasificable.

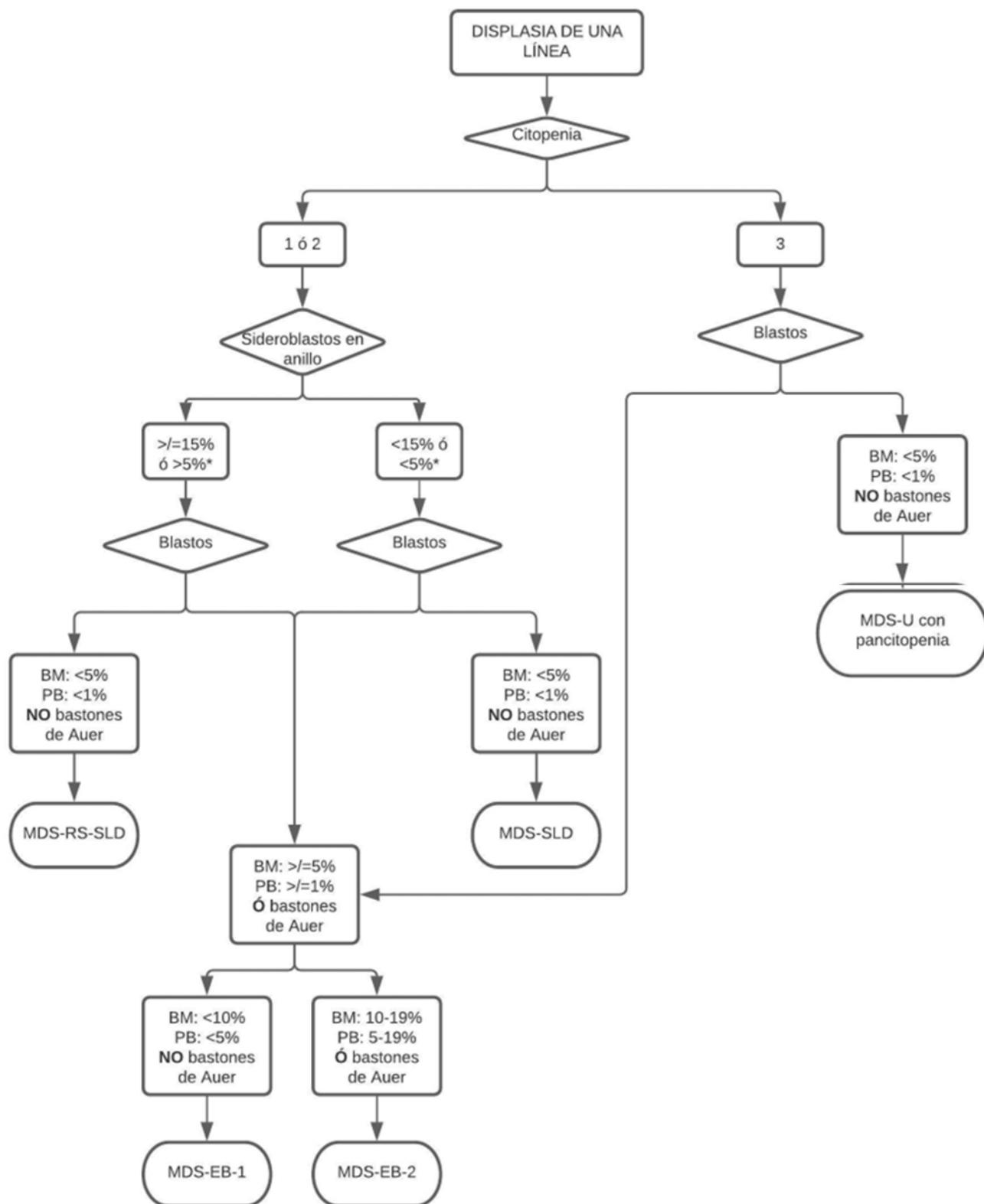


Figura 3. Algoritmo de clasificación de síndromes mielodisplásicos con displasia de dos o más líneas
Fuente: elaboración propia a partir de las recomendaciones de *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2016 revised 4th edition*.

* Casos con sideroblastos en anillo del 5% o más y mutación de SF3B1 también se clasifican como síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo. MDS-RS-MLD: síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo con displasia multilínea; MDS-EB-1: síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 1; MDS-EB-2: síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 2; MDS-MLD: síndrome mielodisplásico con displasia multilínea.

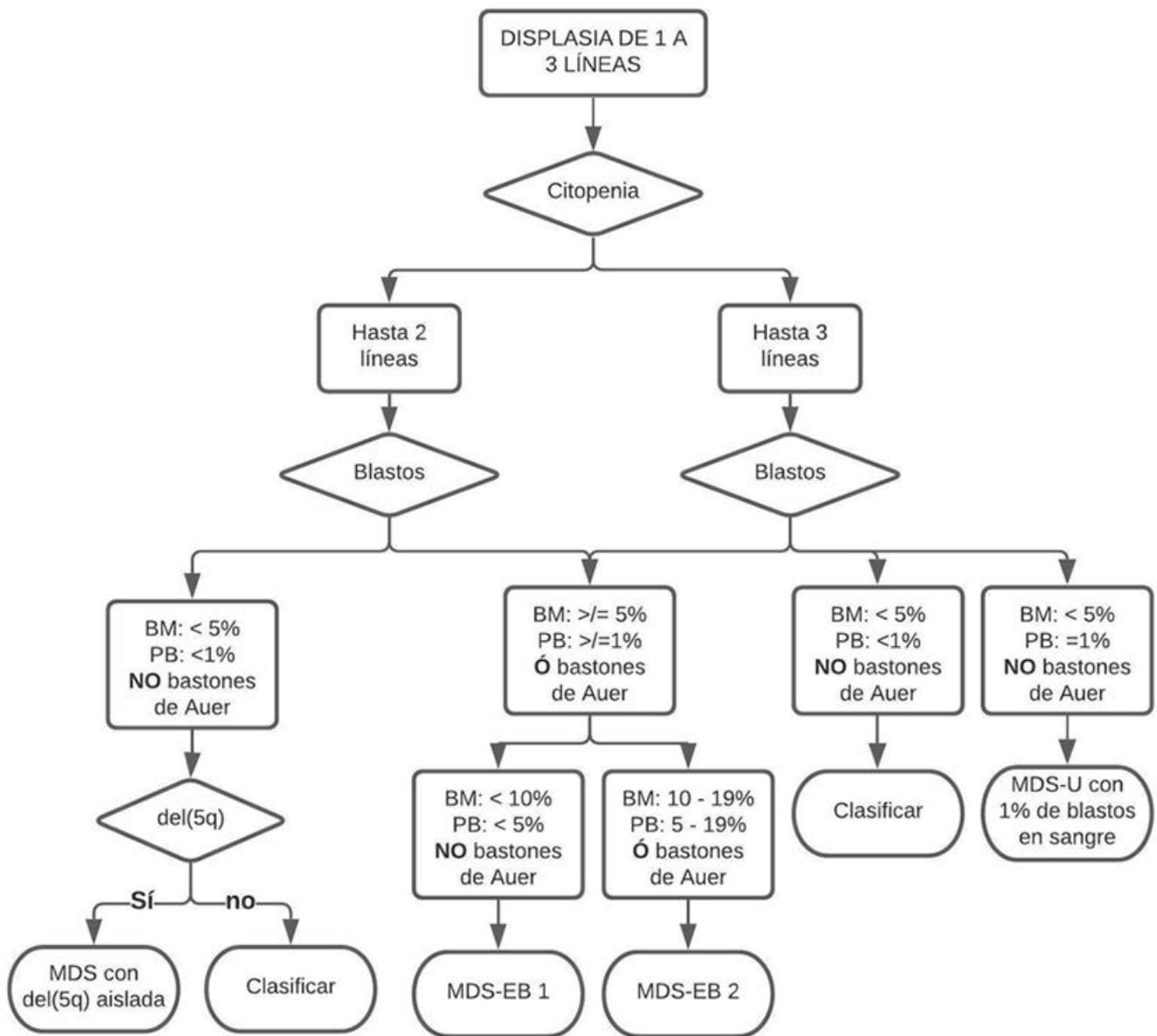


Figura 4. Algoritmo de clasificación de síndromes mielodisplásicos con displasia de una a tres líneas. Gráfico realizado a partir de las recomendaciones de WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2016 revised 4th edition.

Nota: los procesos que terminan en “Clasificar” deben remitirse a los algoritmos previos. MDS: síndrome mielodisplásico; MDS-EB-1: síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 1; MDS-EB-2: síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 2; MDS-U: síndrome mielodisplásico inclasificable.

De la misma forma, para determinar el pronóstico, debe aplicarse el IPSS-R el cual define cinco grupos de riesgo (muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto), mediante la valoración de cinco parámetros: porcentaje de blastos en médula ósea, grupo de riesgo citogenético CCSS (Comprehensive Cytogenetic Scoring System) ⁴² y severidad de la citopenia

(concentración hemoglobina, conteo de plaquetas y conteo absoluto de neutrófilos). A cada uno de estas variables se les asigna un puntaje de 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3 o 4. En casos de bajo riesgo, es útil el uso del Sistema de Puntaje Pronóstico basado en la Clasificación de la OMS (WPSS), el cual incluye el requerimiento de transfusión y la displasia morfológica (de una

sola línea vs multilínea).⁽¹⁾

La mayoría de los pacientes fallece por complicaciones asociadas a la enfermedad: leucemia mieloide aguda (47%), infección (27%), sangrado (10%) y sobrecarga de hierro (3%).⁽¹²⁾

Otros factores pronósticos

Edad. Los pacientes <50 años presentan mejor funcionalidad, anemia menos severa, mejor función renal, menor infiltración de blastos en médula ósea y una mayor sobrevida (39.7 meses vs 19 meses) respecto a los pacientes mayores de 50 años.⁽⁴⁶⁾

Género. Las mujeres tienen mejor sobrevida que los hombres (33.6% vs 27.6% a los 5 años)⁽⁴⁷⁾.

Comorbilidades. Predicen los resultados tanto en pacientes candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas como en candidatos a manejo conservador. Hasta un 93% de estos pacientes tienen una o más comorbilidades, siendo las más comunes las enfermedades cardíacas y la diabetes y sus complicaciones. El uso del MDS-CI (Índice de Comorbilidades en SMD) y del CCI (Índice de Comorbilidades de Charlson) en estos casos, predice satisfactoriamente la sobrevida y la muerte por causas no relacionadas con leucemia.^(48, 49)

Albúmina sérica. Predice tanto mortalidad como transformación leucémica independientemente de la clasificación pronóstica (IPSS y WPSS); de hecho, la clasificación de los pacientes en tres grupos según el nivel de albúmina, menor o igual a 3.5, 3.5 a 4.0 y mayor de 4.0, predice sobrevidas

medias de 24, 39 y 77 respectivamente.⁽⁵⁰⁾

Mutaciones somáticas. Tienen importancia en pronóstico o se asocian a respuesta a terapias específicas. Por ejemplo, TET2 y DNMT3A afectan la respuesta terapéutica a agentes hipometilantes y TP53 asociada a del(5q) predice pobre respuesta a lenalidomida, puntajes IPSS-R intermedio-2 ó alto, mayor conteo de blastos, mayor progresión a leucemia y menor supervivencia (9 meses vs 66 meses en casos con TP53 silvestre).^(20,51)

Consideraciones pronósticas en los síndromes mielodisplásicos asociados a terapia

El pronóstico global en este grupo es pobre, con una sobrevida media de ocho meses tras el diagnóstico y una sobrevida a cinco años menor del 10%. En estos casos, ni el WPSS ni el IPSS-R estratifican correctamente a los pacientes. Como factores de mal pronóstico se han reportado una edad mayor de 65 años, ciertas anomalías citogenéticas (pérdida de cromosoma 7 o cariotipo complejo), la profundidad de la citopenia (anemia con hemoglobina <10g/dL, conteo de plaquetas <50x10⁹) y los subtipos con exceso de blastos.¹⁸ Por su parte, en pacientes candidatos a trasplante alogénico de células hematopoyéticas, los factores pronósticos de importancia reportados son la presencia de anomalías citogenéticas, la remisión incompleta al momento del trasplante y la edad >40 años.⁽⁵²⁾

Referencias

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Arber D, Hasserjian RP, LeBeau MM, Orazi A, Siebert R (eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
2. Robert P. Hasserjian. Myelodysplastic Syndrome Updated. Pathobiology. [Internet]. 2019;86:7-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000489702>
3. Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, Bain BJ, Baumann I, Brunning R, et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica*. [Internet]. 2008;93(11):1712-1717. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.13405>
4. Valent P, Orazi A, Steensma D, Ebert BL, Haase D, Malcovati L, et al. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions. *Oncotarget*. [Internet]. 2017;8(43):73483-73500. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19008>
5. 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):2079-2088. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.V89.6.2079>
6. Fernandez-Pol S, Ma L, Ohgami RS, Arber DA. Significance of myelodysplastic syndrome associated somatic variants in the evaluation of patients with pancytopenia and idiopathic cytopenias of undetermined significance. *Modern Pathology*. [Internet]. 2016;29(9):996-1003. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.100>
7. Valent P, Bain BJ, Bennett JM, Wimazal F, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) and idiopathic dysplasia of uncertain significance (IDUS), and their distinction from low risk MDS. *Leukemia Research*. [Internet]. 2012;36(1):1-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2011.08.016>
8. Mili Jain, Anil Tripathi. ICUS/CCUS/CHIP: basics & beyond. *Expert Rev Hematol*. [Internet]. 2017;10(10):915-920. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1371588>
9. Gondek LP, DeZern AE. Assessing clonal haematopoiesis: clinical burdens and benefits of diagnosing myelodysplastic syndrome precursor states. *Lancet Haematol*. [Internet]. 2020;7(1):e73-e81. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30211-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30211-X)
10. Steensma DP. The Clinical Challenge of Idiopathic Cytopenias of Undetermined Significance (ICUS) and Clonal Cytopenias of Undetermined Significance (CCUS). *Curr Hematol Malig Rep*. [Internet]. 2019;14(6):536-542. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00547-3>
11. Mahmood R, Altaf C, Ahmed P, Khan SA, Malik HS. Myelodysplastic Syndrome in Pakistan: Clinicohematological Characteristics, Cytogenetic Profile, and Risk Stratification. *Turk J Hematol*. [Internet]. 2018;35(2):109-115. Disponible en: <https://doi.org/10.4274/tjh.2017.0130>
12. Zeidana AM, Shallisa RM, Wang RW, Davidoff A, Mab X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes: Why characterizing the beast is a prerequisite to taming it. *Blood Rev*. [Internet]. 2019;34:1-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.09.001>
13. Rodger EJ, Morison IM. Myelodysplastic syndrome in New Zealand and Australia. *Intern Med J*. [Internet]. 2012;42(11):1235-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2011.02619.x>
14. Cogle CR, Craig BM, Rollison DE, List AF. Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: high number of uncaptured cases by cancer registries. *Blood*. [Internet]. 2011;117(26):7121-7125. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-337964>
15. Sweeney MR, Applebaum KM, Arem H, Braffett BH, Poynter JN, Robien K. Medical Conditions and Modifiable Risk Factors for Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. [Internet]. 2019;28(9):1502-1517. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0106>
16. Schnatter AR, Glass DC, Tang G, Irons RD, Rush-ton L. Myelodysplastic syndrome and benzene

- exposure among petroleum workers: an international pooled analysis. *J Natl Cancer Inst.* [Internet]. 2012;104(22):1724-1737. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djs411>
17. Link DC. Mechanisms of leukemic transformation in congenital neutropenia. *Curr Opin Hematol.* [Internet]. 2019;26(1):34-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000479>
 18. Candelaria M, Dueñas-Gonzalez A. Therapy-related myelodysplastic syndrome. *Expert Opin Drug Saf.* [Internet]. 2015;4(5):655-665. Disponible en: <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1014340>
 19. Ming Ong D, Farrugia H, Wei A. Therapy-related acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome in Victoria, Australia 2003-2014. *Intern Med J.* [Internet]. 2018;48(7):822-829. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/imj.13714>
 20. Nagata Y, Maciejewski JP. The functional mechanisms of mutations in myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* [Internet]. 2019;33(12):2779-2794. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0617-3>
 21. Meggendorfer M, Haferlach C, Kern W, Haferlach T. Molecular analysis of myelodysplastic syndrome with isolated deletion of the long arm of chromosome 5 reveals a specific spectrum of molecular mutations with prognostic impact: a study on 123 patients and 27 genes. *Haematologica.* [Internet]. 2017;102(9):1502-1510. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.166173>
 22. Shallis RM, Ahmad R, Zeidan AM. The genetic and molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol.* [Internet]. 2018;101(3):260-271. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ejh.13092>
 23. Sundaravela S, Duggana R, Bhagatb T, Ebeneze- ra DL, Liua H, Yub Y et al. Reduced DOCK4 expression leads to erythroid dysplasia in myelodysplastic syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* [Internet]. 2015;112(46):E6359-E6368. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.1516394112>
 24. Frietsch JJ, Dornaus S, Neumann T, Scholl S, Schmidt V, Kunert C et al. Paraneoplastic inflammation in myelodysplastic syndrome or bone marrow failure: case series with focus on 5-azacytidine and literature review. *Eur J Haematol.* [Internet]. 2014;93(3):247-259. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ejh.12311>
 25. Montoro J, Gallur L, Merchán B, Molero A, Roldán E, Martínez-Valle F et al. Autoimmune disorders are common in myelodysplastic syndrome patients and confer an adverse impact on outcomes. *Ann Hematol.* [Internet]. 2018;97(8):1349-1356. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3302-0>
 26. Esatoglu SN, Hatemi G, Salihoglu A, Hatemi I, Soysal T, Celik AF. A reappraisal of the association between Behçet's disease, myelodysplastic syndrome and the presence of trisomy 8: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* [Internet]. 2015;33(6Suppl94):S145-S151. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=8539>
 27. Vijenthiraa A, Premkumarb D, Callum J, Linc Y, Wellse RA, Chodirkere L et al. The management and outcomes of patients with myelodysplastic syndrome with persistent severe thrombocytopenia: An observational single centre registry study. *Leuk Res.* [Internet]. 2019;76:76-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.12.002>
 28. Li W, Morrone K, Kambhampati S, Will B, Steidl U, Verma A. Thrombocytopenia in MDS: epidemiology, mechanisms, clinical consequences and novel therapeutic strategies. *Leukemia.* [Internet]. 2016;30(3):536-544. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/leu.2015.297>
 29. Farah C, Bulai Livideanu C, Jegu J, Paul C, Viraben R, Lamant L et al. Prevalence and prognostic value of cutaneous manifestations in patients with myelodysplastic syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* [Internet]. 2010;24(10):1171-1175. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03614.x>
 30. Amin HM, Yang Y, Shen Y, Estey EH, Giles FJ, Pierce SA, et al. Having a higher blast percentage in circulation than bone marrow: clinical implications in myelodysplastic syndrome and acute lymphoid and myeloid leukemias. *Leukemia.* [Internet]. 2005;19(9):1567-1572. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403876>
 31. Hidekazu K. Histopathology in the diagnosis of high-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Exp Hematop.* [Internet]. 2018;58(2):51-60. Disponible en: <https://doi.org/10.3960/jslrt.18009>

32. Goasguen JE, Bennett JM, Bain BJ, Brunning R, Vallespi MT, Tomonaga M et al. Dyserythropoiesis in the diagnosis of the myelodysplastic syndromes and other myeloid neoplasms: problem areas. *Br J Haematol.* [Internet]. 2018;182(4):526-533. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.15435>
33. Liang C, Li J, Cheng J, Chen S, Ye Z, Zhang F, et al. (2017). Characteristics of bone marrow cell dysplasia and its effectiveness in diagnosing myelodysplastic syndrome. *Hematology.* [Internet]. 2017;23(2):65-76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/10245332.2017.1347247>
34. Schemenau J, Baldus S, Anlauf M, Reinecke P, Braunstein S, Blum S et al. Cellularity, characteristics of hematopoietic parameters and prognosis in myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol.* [Internet]. 2015;95(3):181-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ejh.12512>
35. Matsushima T, Handa H, Yokohama A, Nagasaki J, Koiso H, Kin Y et al. Prevalence and clinical characteristics of myelodysplastic syndrome with bone marrow eosinophilia or basophilia. *Blood.* [Internet]. 2003;101(9):3386-3390. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-03-0947>
36. Durrani J, Maciejewski JP. Idiopathic aplastic anemia vs hypocellular myelodysplastic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* [Internet]. 2019;2019(1):97-104. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/hematology.2019000019>
37. Nakanishi R, Ishida M, Hodohara K, Yoshida T, Yoshii M, Okuno H et al. Prominent gelatinous bone marrow transformation presenting prior to myelodysplastic syndrome: a case report with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol.* [Internet]. 2013;6(8):1677-1682. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3726986/>
38. Takahashi M, Koike T, Nagayama R, Fujiwara M, Koyama S, Ohnishi M, Nakamori Y, Soga N, Aoki S, Tatewaki W, Wada K, Moriyama Y, Shibata A. Myelodysplastic syndrome with myelofibrosis: myelodysplastic syndrome as a major primary disorder for acute myelofibrosis. *Clin. lab. Haemat.* [Internet]. 1991;13(1):17-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2257.1991.tb00247.x>
39. Malcovati L, Della Porta MG, Lunghi M, Pascutto C, Vanelli L, Travaglino E et al. Flow cytometry evaluation of erythroid and myeloid dysplasia in patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* [Internet]. 2005;19(5):776-783. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403680>
40. Della Porta MG, Malcovati L, Invernizzi R, Travaglino E, Pascutto C, Maffioli M et al. Flow cytometry evaluation of erythroid dysplasia in patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* [Internet]. 2006;20(4):549-555. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404142>
41. Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, Eidenschink Brodersen L, Burbury K, Cremers E et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes—proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS. *Leukemia.* [Internet]. 2014;28(9):1793-1798. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/leu.2014.191>
42. Goardon N, Nikolousis E, Sternberg A, Chu W-K, Craddock C, Richardson P, et al. Reduced CD38 expression on CD34+ cells as a diagnostic test in myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* [Internet]. 2009;94(8):1160–1163. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2008.004085>
43. Alayed K, Meyerson JB, Osei ES, Blidaru G, Schlegelmilch J, Johnson M et al. CD177 Enhances the Detection of Myelodysplastic Syndrome by Flow Cytometry. *Am J Clin Pathol.* [Internet]. 2020;153(4):554-565. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz196>
44. Dan Ch, Chi J, Wang L. Molecular mechanisms of the progression of myelodysplastic syndrome to secondary acute myeloid leukaemia and implication for therapy. *Ann Med.* [Internet]. 2015;47(3):209-217. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1009156>
45. Schanz J, Tuchler H, Sole F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol.* [Internet]. 2012;30(8):820-829. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6394>

46. Marisavljevic D, Savic A, Zeremski V, Stanisavljevic, Jelic S. Myelodysplastic syndromes in adults aged less than 50 years: Incidence and clinicopathological data. *JBUON*. [Internet]. 2014;19(4):999-1005. Disponible en: <https://www.jbuon.com/archive/19-4-999.pdf>
47. Wang F, Ni J, Wu L, Wang Y, He B, Yu D. Gender disparity in the survival of patients with primary myelodysplastic syndrome. *J Cancer*. [Internet]. 2019;10(5):1325-1332. Disponible en: <https://doi.org/10.7150/jca.28220>
48. Breccia M, Federico V, Latagliata R, Mercanti C, D'Elia GM, Cannella L et al. Evaluation of comorbidities at diagnosis predicts outcome in myelodysplastic syndrome patients. *Leukemia Research*. [Internet]. 2011;35(2):159-162. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2010.06.005>
49. Falantes JF, Márquez-Malaver FJ, Knight T, Calderón-Cabrera C, Martino ML, González J et al. The incorporation of comorbidities in the prognostication of patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma*. [Internet]. 2017;58(8):1893-1902. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1267350>
50. Sevindik OG, Guc Z, Kahraman S, Solmaz SM, Katgi A, Acar C et al. Hypoalbuminemia is a surrogate biomarker of poor prognosis in myelodysplastic syndrome even when adjusting for comorbidities. *Leuk Lymphoma*. [Internet]. 2015;56(9):2552-2555. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1014362>
51. Kulasekararaj AG, Smith AE, Mian SA, Mohamedali AM, Krishnamurthy P, Lea NC et al. TP53 mutations in myelodysplastic syndrome are strongly correlated with aberrations of chromosome 5, and correlate with adverse prognosis. *Br J Haematol*. [Internet]. 2013;160(5):660-672. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.12203>
52. Kröger N, Brand R, Van Biezen A, Zander A, Dierlamm J, Niederwieser D, et al. Risk factors for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia treated with allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. [Internet]. 2009;94(4):542-549. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2008.000927>