

Importancia del diagnóstico inmunofenotípico por citometría de flujo de los síndromes mielodisplásicos

Importance of the immunophenotypic diagnosis by flow cytometry of myelodysplastic syndromes

Yaneisy Duarte Pérez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8953-4476>

Vianed Marsán Suárez¹ <https://orcid.org/0000-0001-5659-8214>

Yenisey Triana Marrero¹ <https://orcid.org/0000-0003-3391-0767>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

Recibido: 06/06/2021

Aceptado: 07/07/2022

Al Director:

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de desórdenes hematológicos clonales adquiridos de la célula madre hematopoyética de la médula ósea (MO). Se caracterizan por una hematopoyesis inefectiva con alteraciones funcionales y morfológicas de los progenitores; desarrollo de citopenias periféricas progresivas; displasia en uno o más linajes celulares; MO generalmente hipercelular, aunque puede ser también hipo o normocelular y displásica, con porcentaje variable de blastos (menos de 20 %), en la mayoría de los casos; falla progresiva de la MO y aumento del riesgo de transformación en leucemia mieloide aguda (LMA). El pronóstico y el curso de la enfermedad es diferente entre pacientes.^(1,2) La tasa de incidencia anual del SMD es entre 5,3 y 13,1 y puede superar los 20 por 100 000 habitantes. Suele presentarse en adultos mayores con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 70 a 75 años.^(3,4)

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicada en 2008 y revisada en 2016, refiere que es el método más utilizado en la actualidad en todo el mundo y recientemente fue incorporada al índice pronóstico internacional revisado (IPSS-R, por sus siglas en inglés). Los avances recientes en biología molecular y las innovaciones en citometría de flujo (CMF) han permitido el desarrollo de nuevos parámetros para el diagnóstico y clasificación de los SMD.⁽⁵⁾

Por su parte, la CMF identifica y cuantifica antígenos de la superficie celular e intracitoplasmáticos cuya expresión está rigurosamente regulada a lo largo de la diferenciación y maduración de la célula madre hematopoyética a células maduras funcionales de la sangre periférica. En los últimos años esta técnica ha experimentado un vertiginoso avance reflejado en una presencia cada vez más relevante en el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y pronóstico de las neoplasias hematológicas.^(6,7)

Numerosos trabajos han confirmado la utilidad de la CMF que desde el año 2006 es considerada como un co-criterio en casos donde los criterios clásicos no son suficientes para fundamentar el diagnóstico.

La relación tan precisa en la expresión antigénica que caracteriza a una MO normal, se pierde en los procesos neoplásicos y se traduce en patrones fenotípicos alterados o aberrantes en las diferentes líneas celulares (eritroide, mieloides granulocítica y/o monocítica, megacariocítica y linfoides). Se identifican dichos patrones anormales, causantes o estrechamente vinculados con la producción inadecuada de células hematopoyéticas que deviene en citopenias.^(5,8)

El fundamento de la aplicación de la citometría en el diagnóstico de los SMD es:

- 1) La inmunofenotipificación es un método preciso para la evaluación cuantitativa y cualitativa de células hematopoyéticas (en este contexto, debe subrayarse que, sin embargo, la definición morfológica de células de la MO no es igual y no puede usarse de manera intercambiable con la nomenclatura de la CMF).
- 2) Se ha encontrado que los SMD tienen una expresión anormal de varios antígenos celulares.⁽⁴⁾

Aunque no se ha demostrado que un solo parámetro inmunofenotípico sea diagnóstico, sí que las combinaciones de dichos parámetros en sistemas de puntuación discriminan los SMD de otras citopenias con alta sensibilidad y especificidad aceptable.

La OMS en el año 2008, sugirió que el diagnóstico requiere la presencia de al menos tres anomalías inmunofenotípicas. Esta recomendación se mantiene sin cambios en la versión revisada de 2016.^(2,6)

Las alteraciones fenotípicas observadas incluyen sobreexpresión o disminución en la expresión antigénica, expresión aberrante de antígenos linfoides en células mieloides, asincronismo madurativo donde se observa expresión de marcadores de inmadurez en células maduras y ausencia total de expresión antigénica; alteraciones que solamente pueden ser identificadas por esta metodología.

Otra alteración muy común es el cambio en el tamaño celular (detectado en el FSC, siglas del inglés forward light scatter) y en la granularidad (identificado en el SSC, siglas del inglés side light scatter), también evidenciables morfológicamente.⁽⁹⁾

La citometría de flujo puede ayudar a distinguir una anemia refractaria (AR) de una citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM).

Se identifican AR con alteraciones fenotípicas en múltiples compartimentos celulares de la MO de una AR con inmunofenotipo normal, lo cual es de importancia crítica en el pronóstico y tratamiento de estas patologías. También puede contribuir significativamente al diagnóstico diferencial entre un SMD temprano y una citopenia idiopática de significado incierto (ICUS, por sus siglas en inglés) mediante el recuento de blastos, estudio de aberraciones fenotípicas en los mismos y la posibilidad de distinguir anomalías fenotípicas en la serie mielóide madura.⁽¹⁰⁾

El estudio de las aberraciones (cualitativas o cuantitativas) de los blastos, tiene además un fuerte impacto en pacientes con procesos mielodisplásicos con exceso de blastos. Es importante puntualizar que existen casos en los cuales los blastos presentan marcadas anomalías fenotípicas aún cuando se encuentren en valores inferiores al 5 %; siendo esto un factor altamente sugerente de un proceso mielóide clonal.

En los casos de monocitosis puede contribuir a distinguir situaciones reactivas de entidades clonales incluidas en los SMD/SMP (síndromes mieloproliferativos) como la leucemia mielomonocítica crónica.^(3,8)

La citometría de flujo puede proporcionar información que no se obtiene mediante análisis morfológicos, citogenéticos o de biología molecular. Sin embargo, aún enfrenta algunos desafíos, incluida la falta de consenso sobre los parámetros más apropiados para analizar y la falta de un marcador específico que discrimine los SMD de otras patologías.⁽¹⁰⁾

La citometría de flujo multiparamétrica es una herramienta valiosa en el complicado proceso de diagnóstico de SMD. Se ha demostrado que los perfiles inmunofenotípicos alterados son útiles en el diagnóstico, la estratificación del riesgo y la orientación terapéutica de los pacientes. Es

indispensable continuar trabajando en este sentido y al mismo tiempo actualizar las estrategias de estudio, conforme a los conocimientos publicados en la bibliografía, apropiándose de las bondades de esta novedosa técnica, para el diagnóstico inmunofenotípico de estas entidades. Es importante desarrollar investigaciones básicas y aplicadas que den respuesta al reto de mejorar el diagnóstico por CMF de los SMD.

Referencias bibliográficas

1. Alfonso G, Arbelbide J, Basquiera AL, Cismondi V, Crisp R, De Dios Soler M, *et al.* Síndromes mielodisplásicos y síndromes de superposición mielodisplasia/neoplasia mieloproliferativa. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento; 2019[acceso 21/01/2021]:667-97. Disponible en: http://www.sah.org.ar/docs/2019/Sindromes_Mielodisplasicos_y_Sindromes_de_Superposicion_Mielodisplasia_Neoplasia_Mieloproliferativa.pdf
2. Dhingra G, Dass J, Arya V, Gupta N, Saraf A, Langer S, *et al.* Evaluation of multiparametric flow cytometry in diagnosis & prognosis of myelodysplastic syndrome in India. Indian J Med Res. 2020;152(3):254-62. DOI: https://10.4103/ijmr.IJMR_924_18
3. Araújo HV, Correia RP, Bento LC, Vaz ADC, Sousa FA, Alexandre AM, *et al.* Myelodysplastic syndrome: validation of flow cytometry multilineage score system. Einstein (Sao Paulo). 2020;18:eAO4966. DOI: https://10.31744/einstein_journal/2020AO4966
4. Della Porta MG, Picone C. Diagnostic Utility of Flow Cytometry in Myelodysplastic Syndromes. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2017;9(1):e2017017. DOI: <https://10.4084/MJHID.2017.017>
5. Cameirão Bento L, Patussi Correia R, Pitangueiras Manguieira CL, De Souza Barroso R, Agostini Rocha F, Strachman Bacal N, *et al.* The Use of Flow Cytometry in Myelodysplastic Syndromes: A Review. Front Oncol. 2017;7:270. DOI: <https://10.3389/fonc.2017.00270>
6. Porwit A. Is There a Role for Flow Cytometry in the Evaluation of Patients with Myelodysplastic Syndromes? Curr Hematol Malig Rep. 2015;10(3):309-17. DOI: <https://10.1007/s11899-015-0272-3>
7. Hyldig Matzen SM, Raaschou-Jensen KK, Kallenbach K. Implementation of the Ogata flow cytometric scoring system in routine diagnostics of myelodysplastic syndrome. Health Sci Rep. 2018;1(11):e90. DOI: <https://10.1002/hsr2.90>

8. Duetz C, Westers Th M, van de Loosdrecht AA. Clinical Implication of Multi-Parameter Flow Cytometry in Myelodysplastic Syndromes. Pathobiology. 2019;86(1):14-23. DOI: <https://10.1159/000490727>
9. Duetz C, Van Gassen S, Westers ThM, van Spronsen MF, Bachas C, Saeys I and van de Loosdrecht AA. Computational flow cytometry as a diagnostic tool in suspected - myelodysplastic syndromes. Cytometry A. 2021;99(8):814-24. DOI: <https://10.1002/cyto.a.24360>
10. Magalhães SMM, Niero-Melo L, Chauffaille MLLF, Velloso EDRP, Lorand-Metze I, Buzzini R, Bernardo WM. *et al* Guidelines on myelodysplastic syndromes: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Hematol Transfus Cell Ther. 2018;40(3):255-61. DOI: <https://10.1016/j.htct.2018.05.004>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses de ningún tipo.

Contribuciones de los autores

concepción de la idea, selección de bibliografía utilizada, redacción del borrador, recopilación de la información, revisión de su contenido intelectual y aprobación de la versión final: Yaneisy Duarte Pérez.

selección de la bibliografía utilizada, redacción y revisión crítica de su contenido intelectual, y aprobación de la versión final: Vianed Marsán Suárez.

análisis y discusión, revisión crítica de su contenido intelectual, aprobación de la versión final: Yenisey Triana Marrero.