

Utilidad del estudio anatomopatológico del material medular para el diagnóstico de enfermedades que afectan la médula ósea

Olivera-Fonseca EM, Tamayo-Ponce I, Olivera-Fonseca Y
Hospital Universitario “General Calixto García”, La Habana, Cuba,
Email: everfonseca@infomed.sld.cu

RESUMEN

El diagnóstico de las enfermedades que afectan la médula ósea constituye en la actualidad un desafío para oncohematólogos y patólogos. Con el objetivo de evaluar la utilidad del estudio anatomopatológico del material medular para el diagnóstico de enfermedades que afectan la médula ósea se realizó un estudio descriptivo de corte transversal donde se revisaron las biopsias de médula ósea procesadas en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital Hermanos Ameijeiras en el periodo comprendido entre Enero 2013 y Diciembre del 2014, que cumplían con los criterios de inclusión establecidos. El (95,7 %) de las biopsias de médula ósea fueron útiles. Las leucemias mieloides (68,2 %), la anemia refractaria con excesos de blastos (47,6 %), el síndrome mieloproliferativo crónico inclasificable (56,9 %), el mieloma múltiple (72,2 %) y los linfomas no Hodgkin de células pequeñas e intermedias (81,7 %) fueron las hemopatías malignas más frecuentes diagnosticadas. Las médulas normocelulares (41,6 %) e hipercelulares reactivas (41,4 %), predominaron en el material medular. El grupo de entidades que muestra mayor concordancia entre el diagnóstico clínico y la biopsia de médula ósea fueron las leucemias agudas (87,5 %) y el grupo de menor concordancia fueron los procesos no neoplásicos no incluidos en el resto de las categorías (20,4 %). El grupo de entidades que muestra mayor correlación entre el resultado del medulograma y la biopsia de médula ósea fueron los procesos no neoplásicos no incluidos en el resto de las categorías (96,2 %). Se concluye que la biopsia de médula ósea es un pilar importante en el diagnóstico de las hemopatías malignas y no malignas. La utilidad de dicho proceder y la correlación clínico patológica así lo demuestra.

Palabras clave: material medular, biopsia de médula ósea, médula ósea

INTRODUCCIÓN

El examen de la médula ósea, que incluye el medulograma y la biopsia de médula ósea (BMO), conjuntamente con los resultados obtenidos en los estudios de sangre periférica, ha ganado campo en la práctica médica diaria y su interpretación, diagnóstico e informe, representan hasta hoy la piedra angular en el diagnóstico de enfermedades hematológicas, de neoplasias primarias o metastásica y estadificación de las mismas, de infecciones, y de enfermedades metabólicas.

El logro de la maestría en la obtención de las muestras, una calidad de procesamiento técnico satisfactoria, incluyendo los cortes semifinos y la microscopía óptica de alta resolución, la microscopía electrónica en los casos requeridos, la inmunohistoquímica como técnica de rutina obligada, el aporte de la biología molecular y el reordenamiento genético, los progresos de la hematología clínica con enfoques interdisciplinarios y la constante correlación clínico-hematológica, han fomentado un avance considerable en el estudio y diagnóstico de estas enfermedades y procesos que afectan el tejido hemolinfopoyético; sin embargo ha constituido y aun constituye para los patólogos un verdadero desafío.

OBJETIVOS

General: Evaluar la utilidad del estudio anatomopatológico del material medular en el diagnóstico de las enfermedades que afectan la médula ósea.

Específicos:

- 1) Describir la calidad de las muestras de las biopsias y la categoría de utilidad de las BMO.
- 2) Describir las entidades más frecuentes de los grupos seleccionados.
- 3) Determinar la concordancia entre el diagnóstico clínico, el resultado del medulograma y la BMO.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal retrospectivo, en el servicio de anatomía patológica del HCQ “Hermanos Ameijeiras” en el periodo del 1 de enero de 2013 al 30 de diciembre de 2014. El universo se conformó con el estudio anatomopatológico de 1 308 pacientes a los que se les realizó el estudio del material medular. Para la muestra se tomaron las 1 252 biopsias que resultaron útiles para el diagnóstico.

Para el análisis de la información se establecieron 9 grupos de acuerdo al diagnóstico histológico teniendo como principio la clasificación de las enfermedades que afectan la médula ósea de la Armed Forces Institute of *Pathology* (AFIP 2010).

I Biopsia de médula ósea no útil para diagnóstico.

II Leucemias agudas.

III Síndrome Mielodisplásico.

IV Síndrome Mieloproliferativo Crónico.

V Discrasia de células plasmáticas

VI Linfomas no Hodgkin y linfoma de Hodgkin.

VII Enfermedades granulomatosas e Histiocíticas.

VIII Enfermedad metastásica.

IX Diagnóstico de procesos no neoplásicos.

La biopsia de médula ósea la realizó el Hematólogo, el cual también diagnosticó el medulograma.

Las muestras obtenidas fueron fijadas en formol neutro al 10 % alrededor de 10 horas, se descalcificaron en una solución aparte iguales con ácido nítrico al 7 % y después del lavado de agua corriente el tejido se procesó e incluyó en parafina.

Se realizó además de la coloración de rutina hematoxilina/eosina (H/E) (para evaluar la celularidad y citología medular), y coloraciones especiales como azul de prusia (para evaluar hierro), PAS (para determinar incremento celular de glucógeno e infecciones), retículo (para fibras de reticulina y mielofibrosis) y luna (para eosinófilos).

Consideraciones generales: para garantizar un desarrollo uniforme del tema que investigamos consideramos los términos siguientes:

Material útil para diagnóstico: cuando existan al menos cinco espacios medulares arquitecturalmente bien preservados sin distorsión ni aplastamiento.

Material inadecuado para interpretación: en aquellos casos donde la biopsia estuvo constituida por otro tejido y no por médula ósea o la muestra era pequeña o hemorrágica

Material insuficiente para diagnóstico: cuando la cantidad de tejido fue escaso para interpretación.

Categorías acorde utilidad de la BMO:

- *BMO indispensable:* cuando el diagnóstico se realiza por la BMO y no por el medulograma.

- *BMO necesaria*: cuando el diagnóstico, ya se había realizado anteriormente por el medulograma, en esta caso el valor esta dado porque la BMO permite confirmar, clasificar y estudiar el proceso.
- *BMO complementaria*: cuando el diagnóstico que se realizó en la BMO ya era concluyente por el medulograma. En estos casos la BMO es un valioso auxiliar para la adecuada clasificación del proceso específico.

Categorías acorde celularidad de la BMO:

- *Médula ósea normocelular*: médula con celularidad normal para la edad, presencia de los tres sistemas (eritropoyético, granulopoyético y megacariopoyético) y adecuada proporción tejido hematopoyético / tejido estromal.
- *Médula ósea hipocelular (focal o global)*: médula con disminución de la celularidad para la edad en parte del cilindro o cilindro completo, presencia de los tres sistemas y aumento del estroma adiposo.
- *Médula ósea hiper celular (focal o global) no reactiva*: médula con aumento de la celularidad para la edad en parte del cilindro o en el cilindro completo. Hiperplasia de los tres sistemas con disminución del estroma adiposo sin existir causa secundaria de medula reactiva, generalmente asociada a hemopatías nomalignas.
- *Médula reactiva*: médula hiper celular global con hiperplasia de los 3 sistemas medulares, aumento de linfocitos, plasmocitos y eosinófilos, casi siempre secundaria a proceso sistémico infeccioso, inmunológico o maligno. Escaso estroma adiposo.
- *Mielodisplasia*: Displasia de los elementos medulares eritroides mieloides y megacariopoyéticos, generalmente formando parte de un Síndrome Mielodisplástico o secundaria a proceso maligno o terapéuticos.
- *Mielofibrosis*: Aumento de las fibras de reticulina en la médula ósea que generalmente culmina en fibrosis.

Cuando fue necesario se realizaron técnicas de Inmunohistoquímica (IHQ) como: mieloperoxidasa (marcador mieloides), CD20 (marcador linfocitos B), CD3 (marcador linfocitos T), CD68 (marcador histiocitario), S100 (marcador de células de Langerhans e histiocitos), CD99a

(marcador B inmaduro), lisozima (marcador mielomonocítico), citoqueratina (marcador epitelial), vimentina (marcador mesenquimal), antígeno prostático específico (PSA), receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP)

RESULTADOS

En correspondencia a los resultados de las biopsias realizadas, los grupos de diagnósticos histológicos donde más se detectaron las patologías fueron en primer lugar el grupo IX que representó del total de biopsias realizadas el 63.8 % (tabla).

Tabla. Distribución de las biopsias de médula ósea según los grupos establecidos de acuerdo al diagnóstico histológico

I Biopsia de médula ósea no útil para diagnóstico	56	4,3
II Leucemias agudas	104	8,0
III Síndrome mielodisplásico.	21	1,6
IV Síndrome mieloproliferativo crónico.	65	5,0
V Discrasia de células plasmáticas	72	5,5
VI Linfomas no Hodgkin y linfoma de Hodgkin.	109	8,3
VII Enfermedades granulomatosas e histiocíticas.	3	0,2
VIII Enfermedad metastásica.	43	3,3
IX Diagnóstico de procesos no neoplásicos no incluidos en las categorías anteriores.	835	63,8
Total	1 308	100,0

Del total de biopsias realizadas, el 95,7 % resultaron útiles para el diagnóstico lo que demuestra que la BMO es realizada por personal capacitado en dicho proceder, así como por el personal encargado de su procesamiento posterior.

De las 1 252 biopsias útiles para el diagnóstico, el 87,3 % fueron predominantemente complementarias, el 10,1 % necesarias y el 2,6 % indispensables. Los datos evidencian el papel de la BMO en el diagnóstico definitivo y conducta terapéutica posterior que se decide en cada caso a los que se le realiza este proceder según reporta la literatura.

El diagnóstico de leucemia mieloide aguda fue el más frecuente con el 68,2 %, seguida de las de estirpe celular linfoide para el 25,0 %. El 90 % de las leucemias agudas en adultos son del tipo LMA y solo se produce en niños excepcionalmente. La tasa de LMA asociada a un tratamiento previo de quimioterapia está aumentando, siendo actualmente la causante del 10-20 % de todos los casos de LMA.

En el grupo III predominaron las anemias refractarias con exceso de blastos en el 47,6 % y anemia refractaria con sideroblastos anillados en el 33,3 %, siendo las anemias refractarias con exceso de blastos el subtipo de los procesos mielodisplásicos más frecuente. Los cambios displásicos son difíciles de diagnosticar mediante la biopsia de médula ósea al igual que la anemia refractaria con sideroblastos anillados siendo muy importante complementar con el resultado del medulograma.

En el grupo de los síndromes mieloproliferativos crónicos el 56,9 % de las biopsias realizadas se diagnosticaron como inclasificables. Haciendo un análisis de las que tenían mielofibrosis asociada, de 37 biopsias realizadas 9 se diagnosticaron con mielofibrosis, seguidas de 14 con leucemia mieloide crónica de las cuales 3 se diagnosticaron con mielofibrosis para el 18,8 %, similar resultado se comprobó con las 3 biopsias con mielofibrosis idiopática las que en su totalidad tenían mielofibrosis. En este grupo de 65 biopsias diagnosticadas 16 presentaron mielofibrosis para el 24,6 %.

Dentro de las discrasias de células plasmáticas el mieloma múltiple fue el diagnóstico histológico de mayor frecuencia, 72,2 %, seguido del mieloma plasmoblástico 23,6 %. Estos resultados se comportaron igual al referido en la literatura revisada donde se reporta que esta enfermedad relativamente frecuente incide principalmente en personas mayores y es responsable del 10 % de los cánceres hematológicos.

En el grupo de pacientes con diagnóstico de linfomas, predominaron los linfomas no Hodgkin de células pequeñas e intermedias que representan el 67,9 % del total de este grupo; en 30 de ellos se demostró la presencia de mielofibrosis representando del total de biopsias dentro de este grupo el

27,5 %. La literatura expone múltiples causas de mielofibrosis de la médula ósea entre las que se encuentran los desórdenes linfoides como los linfomas. De igual forma esta plantea que linfomas no Hodgkin de células pequeñas y la variedad esclerosis nodular del linfoma de Hodgkin, donde se diagnosticaron 7 casos (6,4 %), son los subtipos de linfomas que con más frecuencia infiltran la médula ósea.

En el grupo de enfermedades granulomatosas e histiocíticas se diagnosticaron 3 entidades, una inflamación granulomatosa crónica no necrotizante, una enfermedad de Niemann–Pick y una enfermedad de Gaucher (33,3 %).

El adenocarcinoma de próstata y el carcinoma ductal de la mama, fueron los tumores que con más frecuencia metastizaron la médula con 16 (37,2 %) y 14 (32,6 %) casos, respectivamente. El hallazgo de células metastàsicas ocultas en medula ósea y su relación con el tratamiento primario y la recurrencia se asocia a una disminución del periodo libre de enfermedad por lo que representa un factor pronóstico y predictivo importante en este grupo de pacientes.

En el grupo donde se incluyen los procesos no neoplásicos que no están incluidos en las categorías descritas en los grupos anteriores predominan en primer lugar las médulas normocelulares 41,6 % y en segundo lugar las médulas hipercelulares / reactivas 41,4 %. Las médulas óseas normocelulares y reactivas/ hipercelulares son las que más casos aportan dado que la indicación de este proceder no solo es realizada por el servicio de hematología, sino que como constituye un arma diagnóstica eficaz, es empleada por todas las especialidades en mayor o menor grado.

El grupo de entidades que muestra mayor concordancia entre el diagnóstico clínico y la BMO fueron las leucemias agudas (87,5 %) y el grupo de menor concordancia fueron los procesos no neoplásicos no incluidos en el resto de las categorías (20,4 %). El grupo de entidades que muestra mayor correlación entre el resultado del medulograma y la biopsia de medula ósea fueron los procesos no neoplásicos no incluidos en el resto de las categorías (96,2 %). La clínica, el medulograma y la BMO no constituyen de forma independiente procedimientos que puedan decidir el algoritmo diagnóstico y terapéutico a seguir con cada paciente en particular, sino que cada uno de ellos se complementa para poder definir qué entidad y cual tratamiento es el adecuado para cada paciente.



CONCLUSIONES

1. El material medular obtenido fue útil y complementario para diagnóstico en la mayoría de los casos.
2. Las entidades más frecuentes de los grupos seleccionados fueron: las leucemias mieloides, la anemia refractaria con excesos de blastos, el síndrome mieloproliferativo crónico inclasificable, el mieloma múltiple y los linfomas no Hodgkin de células pequeñas e intermedias.
3. Las médulas normocelulares e hipercelulares reactivas predominaron en el material medular no así la presencia de mielofibrosis.
4. Se identificó concordancia diagnóstica de los datos clínicos, resultados del medulograma y la BMO.

RECOMENDACIONES

Fortalecer la interrelación clínico-patológica, así como perfeccionar el trabajo de los grupos multidisciplinarios. Incrementar el estudio de genética y la biología molecular en estas enfermedades.

BIBLIOGRAFIA

1. Farhi CD, Chai Chiling C, Edelman SA, Parveen T, Thi VO T-L. Pathology of bone marrow and blood cells. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2012.
2. Fend F, Bock O, Kremer M, Specht K, Quintanilla-Martinez L: Ancillary techniques in bone marrow pathology: Molecular diagnosis on bone marrow trephine biopsies. Virchows Arch 2012, 447 909-91.
3. Rangaswamy M, Prabhu, Nandini NM, Manjunath GV. Bone marrow examination in pancytopenia. J Indian Med Assoc. 2012 Aug, 110(8):560-2, 566.
4. Al-Ibraheemi A, Pham T, Chen L, Syklawer E, Quesada A, Wahed A, et al.. Comparison between 1-needle technique versus 2- needle technique for bone marrow aspiration and biopsy procedures Arch Pathol Lab Med. 2013 Jul;137(7):974-8.

5. Sever C, Abbott Ch, de Baca M, Khoury J, Perkin Sh, Kemp K, et al. Bone Marrow Sinoptic Reporting for Hematologic Neoplasm: Guideline from the College of American Pathologist Pathology and Laboratory Quality Center. Arch of Pathol Lab Med.2016 Sept,140(9):932-49.

