



VI

CONGRESO LATINOAMERICANO DE BIOQUIMICA CLÍNICA

II

CONGRESO INTERNACIONAL DEL COLEGIO NACIONAL DE BACTERIOLOGÍA



¡El riesgo es que te quieras quedar!

Cartagena, Colombia 3 al 6 OCTUBRE 2024

El ayer y el hoy de las NMD

Myriam Beatriz Amaya Bernal

Bacterióloga y laboratorista clínico

Licenciada en Ciencias Naturales

Directora del Programa Control de Calidad Externo Hemato-morfología

Profesora cátedra de segunda especialidad

Directora científica del Laboratorio Hemato-morfología

Miembro de la ACHO hace 10 años

Miembro del grupo de SMD Colombia



Cartagena, Colombia 3 al 6 OCTUBRE 2024

Block y cols.

Descripción de 12 enfermos con hematopoyesis ineficaz de ≥ 1 línea, con desarrollo de LMA después de la fase preleucémica

Línea del tiempo

Clasificación OMS

1. Anemia refractaria (AR) con o sin sideroblastos anillados (ARS).
2. Citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM).
3. Anemia refractaria con exceso de blastos (AREB).
4. Síndrome 5q-.
5. Síndrome mielodisplásico inclasificable.
6. Enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas:
 - Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
 - Leucemia mioide crónica atípica (LMCa).
 - Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ).

Clasificación OMS

- SMD con displasia unilineal (SMD-DUL)
- SMD con displasia multilineal (SMD-DML)
- SMD con Sideroblastos en anillo (SMD-SA)
- SMD-SA con displasia unilineal (SMD-SA-DUL)
- SMD-SA con displasia Multilineal (SMD-SA-DML)
- SMD con del(5q) aislada
- SMD-EB-1
- SMD-EB-2
- SMD inclasificable (SMD-I)
- SMD/SMP:
 - Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC: 0, 1 y 2)

1949

Hamilton Paterson

Primera descripción de leucemia de curso subagudo.

1953

Grupo FAB

Clasificación morfológica de los síndromes mielodisplásicos

RA: Anemia refractaria
 RARS: Anemia refractaria con sideroblastos en anillo
 RAEB: Anemia refractaria con exceso de blastos
 RAEB-t: Anemia refractaria con exceso de blastos en transición
 CMML: Leucemia mielomonocítica crónica
 5q: síndrome 5q

1982

2000

2008

Clasificación OMS

1. CRDU
2. ARSA
3. CRDM
4. AREB-1
5. AREB-2
6. SMD no clasificable
7. SMD con del(5q) aislada
8. Enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas:
 - Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC: =0, 1 y 2)

2016

2022

OMS e ICC

Neoplasias mielodisplásicas con anomalías genéticas definitivas
 Neoplasias mielodisplásicas definidas morfológicamente
 Neoplasias mielodisplásicas de la infancia

ICC:

SMD con del(5q)
 SMD con *SF3B1* mutado
 SMD-NOS Sin displasia
 SMD-NOS-DU con displasia en una línea
 SMD-NOS-DM con displasia multilineal
 SMD con exceso de blastos (SMD-EB)
 SMD/LMA



Introducción-NMD

Son un grupo de trastornos hematológicos caracterizados por una hematopoyesis ineficaz.

Se originan en las células madre hematopoyéticas de la médula ósea y se caracterizan por:

Citopenias en sangre periférica (anemia, neutropenia, trombocitopenia)

Displasia en una o más líneas celulares mieloides

Hematopoyesis ineficaz

Riesgo elevado de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA)



Neoplasias mielodisplásicas y neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas

Tienen una mediana de presentación de 70 años con un 25% de los pacientes diagnosticados >80 años.

La incidencia global es de 3-4 casos cada 100.00 habitantes/año en USA y aumenta a 20 cada 100.000 en >70 años.

Menos del 5% de los casos pueden ser diagnosticados en edades pediátricas y presentar características especiales





VI CONGRESO LATINOAMERICANO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

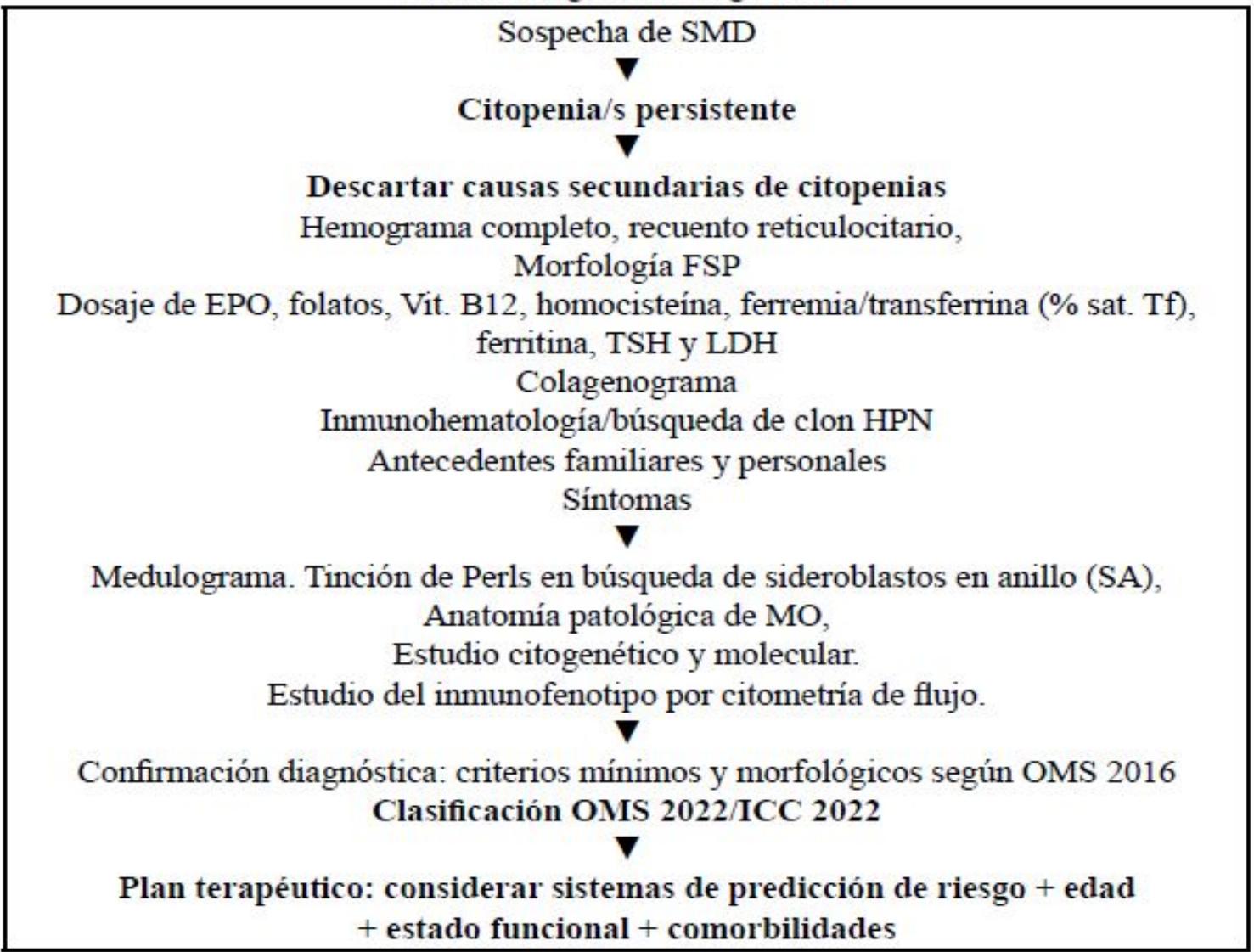
CONGRESO INTERNACIONAL DEL COLEGIO NACIONAL DE BACTERIOLOGÍA

¡El riesgo es que te quieras quedar!

Cartagena, Colombia 3 al 6 OCTUBRE 2024

DIAGNÓSTICO SMD

Tabla 1. Algoritmo diagnóstico



COLABIOCLI
Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica



Colegio Nacional de Bacteriología

DIAGNÓSTICO SMD

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales

- Deficiencia de vitamina B12, hierro y folatos.
- Exposición a metales pesados y otros tóxicos.
- Terapéutica citotóxica reciente.
- Inflamación, incluyendo cáncer y enfermedades reumatológicas.
- Infecciones virales como parvovirus B19, HIV, hepatitis C y B.
- Enfermedad crónica hepática, alcoholismo, hiperesplenismo e hipertensión portal.
- Enfermedad renal.
- Neoplasias mieloproliferativas.
- Otras insuficiencias medulares: adquiridas o congénitas.
- Efectos colaterales de otras medicaciones.

Tabla 3. Criterios mínimos diagnósticos de SMD según Consenso Internacional 2016.

(A) Pre-requisitos esenciales

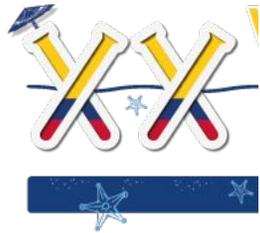
1. Al menos una citopenia persistente ≥ 4 meses: Hb < 11 g/dL; neutrófilos $< 1,8 \times 10^9/L$ o plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ (se debe tener en consideración los factores propios del paciente, como las características étnicas, altitud de su lugar de residencia y los valores de referencia definidos por el laboratorio local).
2. Exclusión de otras enfermedades, hematológicas o no, como causa primaria (Tabla 1).

(B) Criterios decisivos

1. Displasia en al menos 10% de las células en al menos una de las líneas celulares en MO. Displasia eritroide (o $\geq 15\%$ de SA o $\geq 5\%$ SA con mutaciones en *SF3B1*), displasia granulocítica y/o megacariocítica.
2. Porcentaje de blastos en el aspirado de MO entre 5-19% y/o 2-19% en SP.
3. Anomalías cromosómicas recurrentes características (cariotipo convencional o FISH) (Tabla 8).

(C) Co-criterios

1. Inmunofenotipo anormal identificado por citometría de flujo en células de MO con múltiples aberraciones asociadas con un fenotipo de SMD (Tabla 7).
2. Datos moleculares de clonalidad (detectados por secuenciación): mutaciones relacionadas con SMD.
3. Hallazgos anormales en la histopatología de la MO ($> 10\%$ de micromegacariocitos displásicos detectados por inmunohistoquímica, localización anormal de progenitores, cluster de CD34+).



HSCs

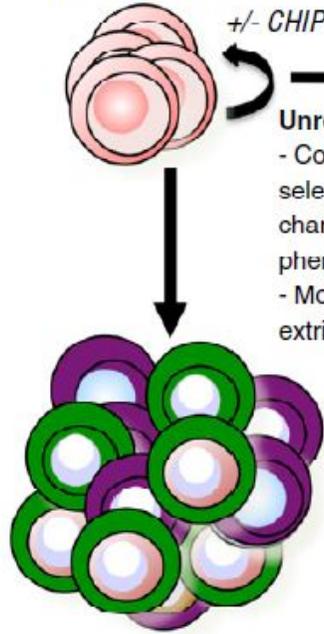
Clonally Derived Cells

Mature Hematopoietic Cells

Myeloid Cells
Lymphoid Cells

Phenotypic Features/Changes

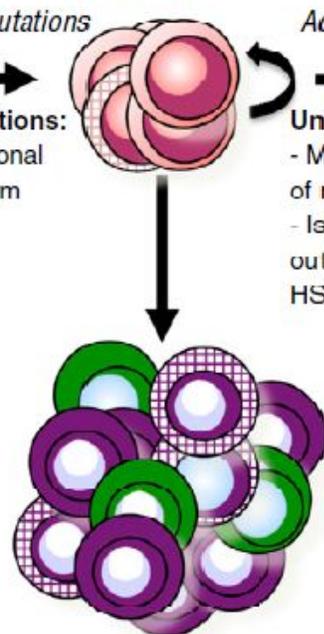
Young HSC



Normal Hematopoiesis

- Preserved HSC Reconstitution Potential
- Balanced Myeloid/Lymphoid Output

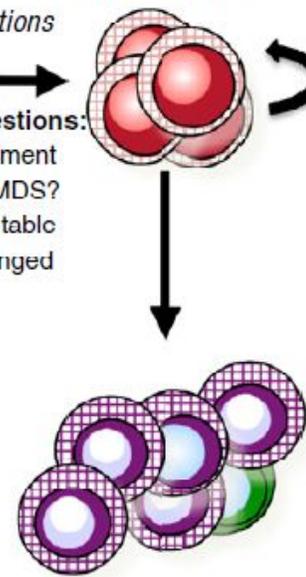
Aged HSC



Aging Hematopoiesis

- Normal Peripheral Blood Counts

MDS HSC



Ineffective Hematopoiesis

- Decreased HSC Reconstitution Potential
- Myeloid Biased Differentiation
- Decreased RBC Production
- Clonal Expansion
- Risk of Acute Leukemia

- Clinically Relevant Cytopenias

Age independent features of MDS?
Role of the BM microenvironment?

+/- CHIP Associated Mutations

Additional Mutations

Unresolved Questions:

- Contribution of clonal selection vs. uniform changes to aging phenotypes?
- Modifiable cell-extrinsic factors?

Unresolved Questions:

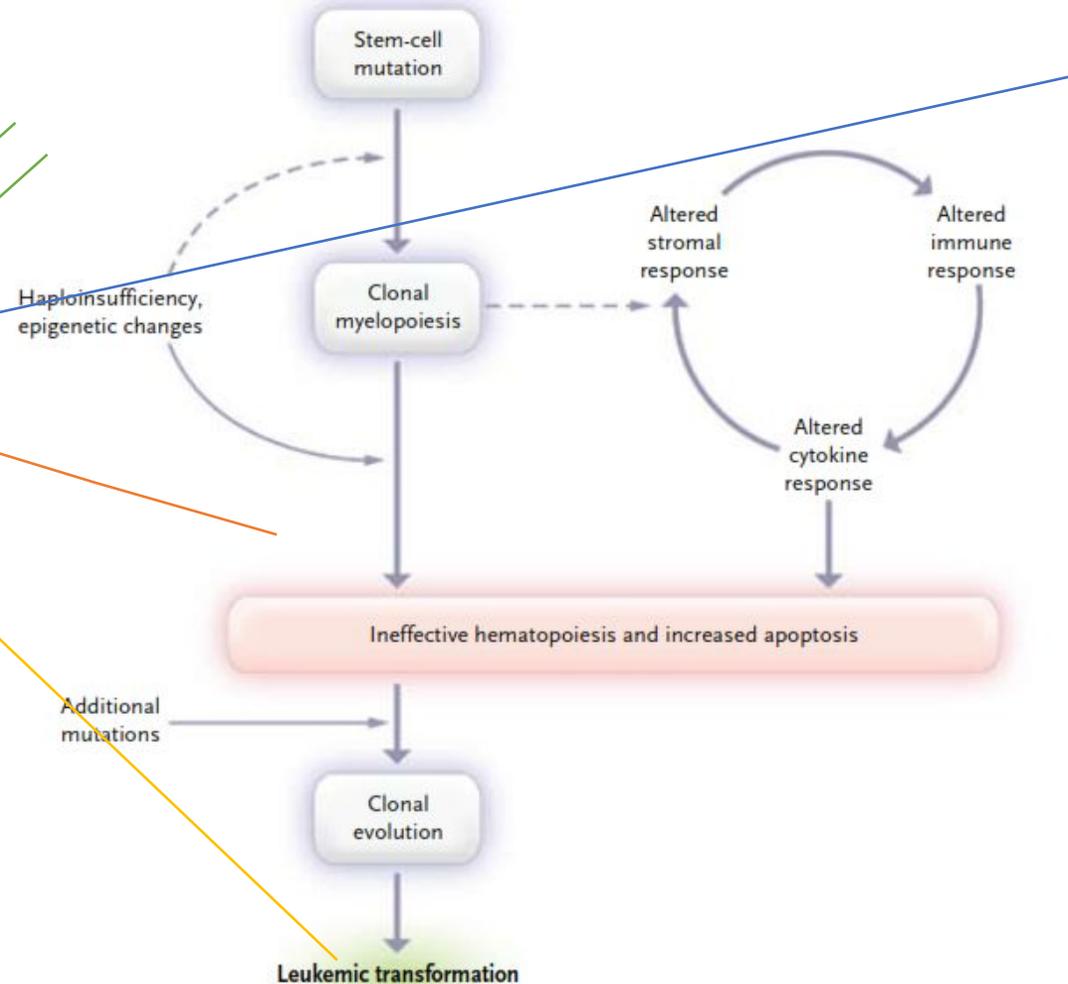
- Minimal complement of mutations for MDS?
- Is MDS an inevitable outcome of prolonged HSC aging?

FISIOPATOLOGÍA

Riesgo de transformación leucémica:

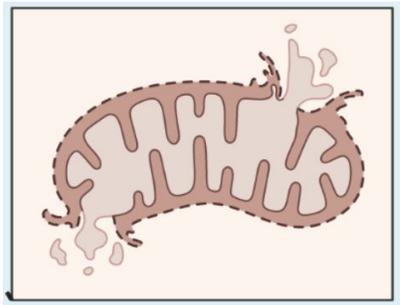
Exceso de blastos tipo II
 Monosomía del 7
 Del (7q)
 Trisomía del 8
 Del (17p)

Riesgo 50%

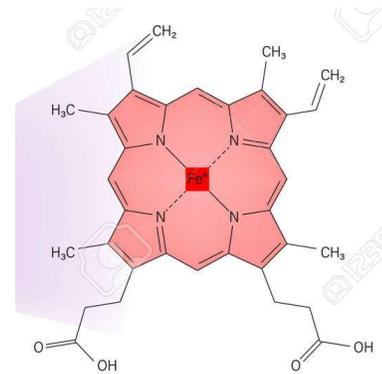


Formación de sideroblastos en anillo

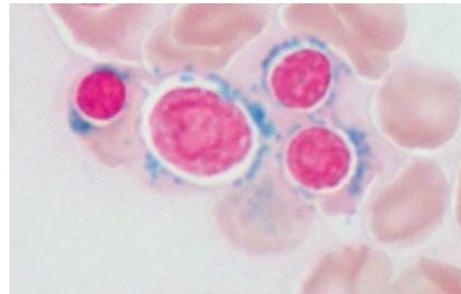
1. Alteración mitocondrial



2. Acumulación de Fe



3. Distribución perinuclear





<https://auna.pe/wp-content/uploads/2020/11/pruebas-moleculares.jpg>

El 74-91% de los pacientes presentan, al menos, una mutación que puede involucrar a más de 40 genes

Se recomienda:

SF3B1

TET2

ASXL1

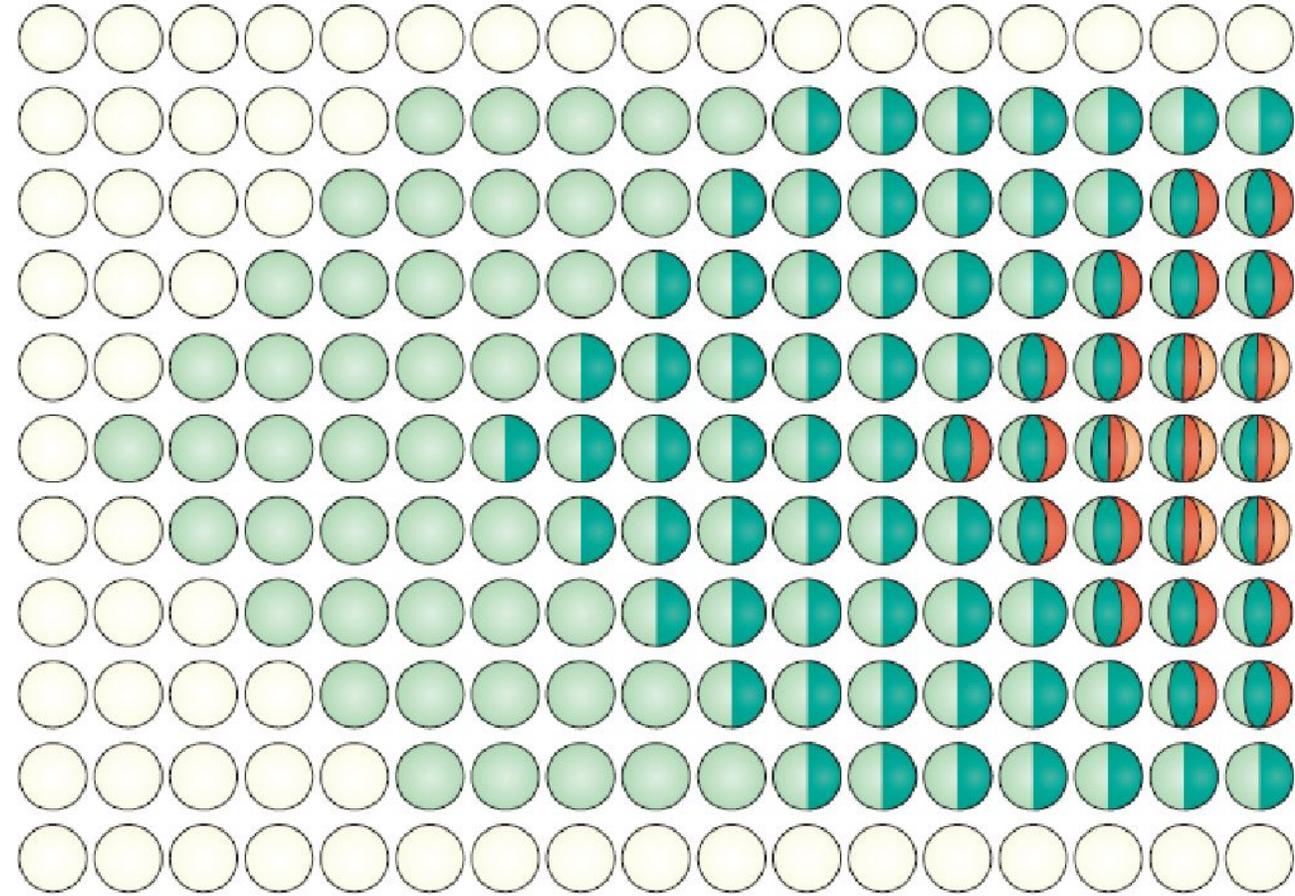
RUNX1

TP53 en pacientes con del(5q), cuando se pierde respuesta a lenalidomida

Repetir durante el seguimiento



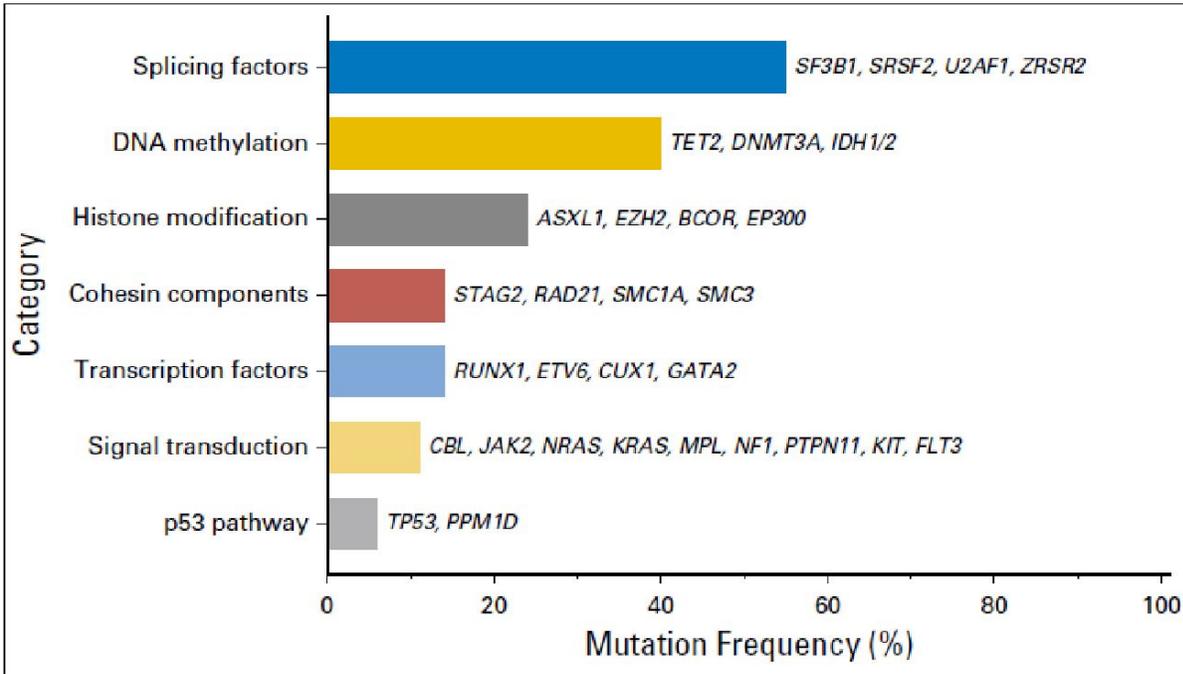
MUTACIONES



Clonal haematopoiesis

Cytopenias and dysplasia

Excess blasts and sAML



PROGRESIÓN CLONAL

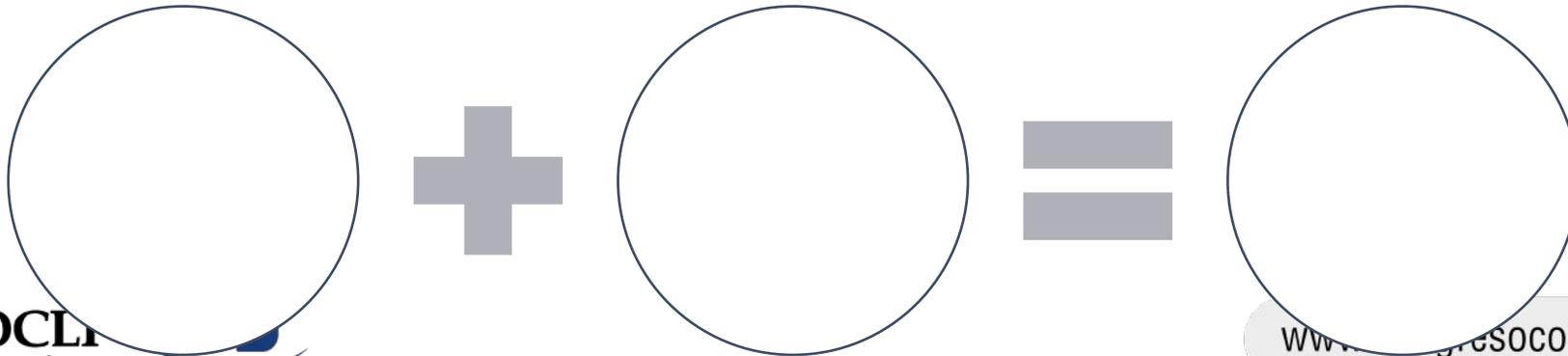
- Cerca del 15% de adultos a los 70 años tiene Hematopoyesis Clonal de Potencial Incierto CHIP
- Definido por mutaciones en DMT3A, TET2 y ASXL1, 20% de la hematopoyesis está generada por estos clones.
- 0,5-1% anual de progresar a MDS
- Independiente del potencial maligno se asocian a riesgo cardiovascular elevado.
- Se requiere de VAF del 2% para ser CHIP, si no es microCHIP, más prevalente aun (95% a los 50-60's).
- Pueden desaparecer con el tiempo, pero prevalecen por ventaja selectiva (inmunosupresión/quimioterapia).

DIAGNÓSTICO

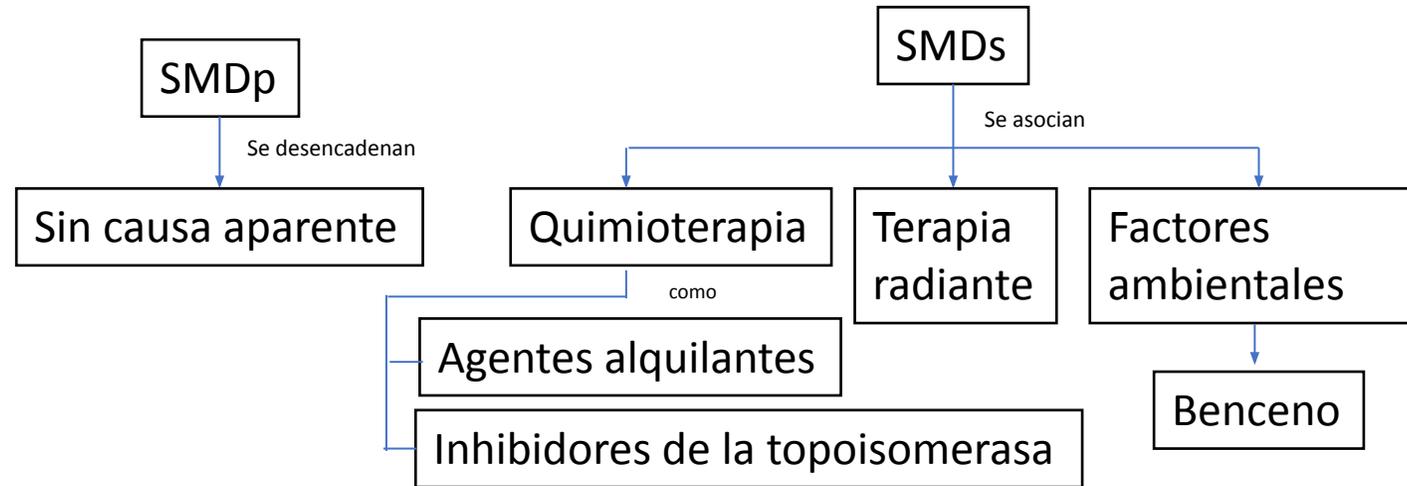
- Displasia de al menos 10% de cualquiera de las células de la línea mieloide

Se debe excluir:

Se debe excluir:		



- SMD pueden clasificarse como primarios o “de novo” (SMDp) o secundarios (SMDs).



Presentan una edad media entre 65-70 años al momento del diagnóstico.



Diagnóstico

- El diagnóstico de mielodisplasia es complejo.

El hematólogo deberá evaluar:

- Antecedentes
- Clínica del paciente
- Revisión del frotis de sangre periférica y la médula ósea en cuanto a su morfología y a sus valores absolutos y relativos
- Inmunohistoquímica
- Citometría
- Estudios moleculares.

Es necesario hacer diagnóstico diferencial con otras entidades, tales como:





Procedimientos diagnósticos en síndromes mielodisplásicos.

Metodología	Valor diagnóstico	Prioridad
Hemograma (con frotis sangre periférica)	<ul style="list-style-type: none"> • Número de líneas con displasia • Porcentaje de blastos • Número de monocitos 	Obligatorio
Mielograma	<ul style="list-style-type: none"> • Número de líneas con displasia • Porcentaje de blastos • Porcentaje de sideroblastos en anillos 	Obligatorio
Biopsia médula ósea	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis • Celularidad • Inmunohistoquímica 	Obligatorio
Análisis citogenético	<ul style="list-style-type: none"> • Anormalidades cromosómicas 	Obligatorio
FISH	<ul style="list-style-type: none"> • Buscar anormalidades específicas 	Recomendado ⁺
Inmunofenotipo por citometría de flujo	<ul style="list-style-type: none"> • Distinguir entre mielodisplasia y citopenia de origen no clonal • Recuento CD34 • Recuento enfermedad residual mínima 	Recomendado
Secuenciación	<ul style="list-style-type: none"> • Mutaciones genéticas[*] 	En casos específicos en casos de disponibilidad

⁺ Buscar delección del cromosoma 7 o localización cromosómica 5q.31 en SMD hipoplásicos o con fibrosis severa.

^{*} Mutaciones recurrentes de genes codificantes ocurren aprox. en 25% de los pacientes con SMD (7). Las más frecuentes (que estuvieron en más del 10% de los pacientes) están implicadas en regulación epigenética (TET2 y ASL1) y en el proceso de splicing (corte y empalme del ADN; SF3B1 y SRSF2).



MÉDULA ÓSEA HIPERCELULAR

Eritroide

- Multinucleares
- Cariorrexis
- Mitosis atípicas
- Sideroblastos

Megacariocítica

- Micromegacariocitos
- Megacariocitos mono nucleados
- hipersegmentados

Granulocítica

- Desviación a la izquierda
- Bastones de Auer
- Hipogranulares
- Pseudo Pelger-Huet

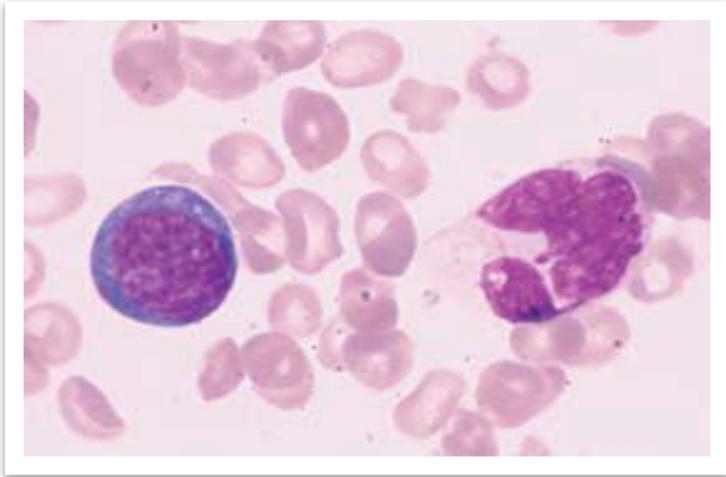




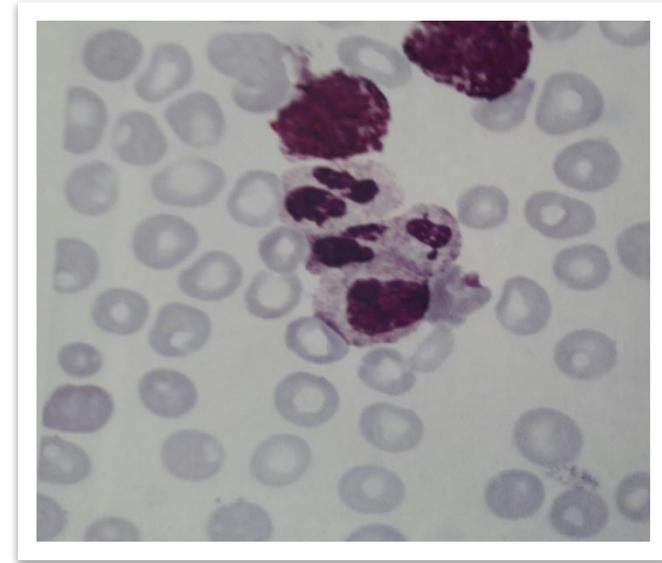
MORFOLOGIA



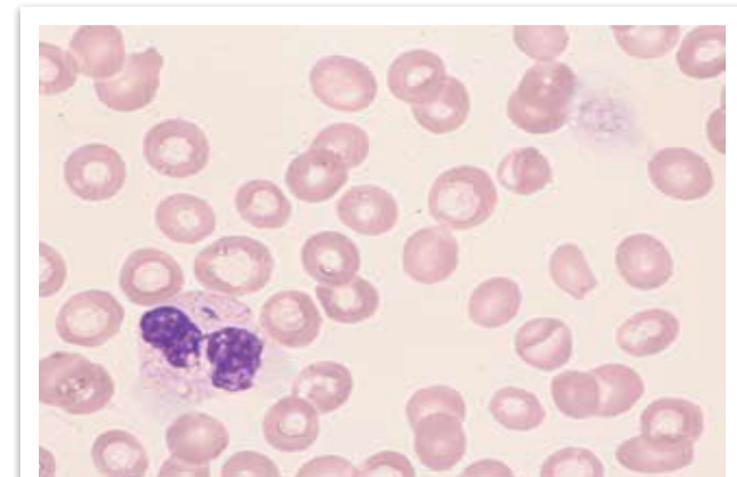
Granulocitos:



Neutrófilos agranulares

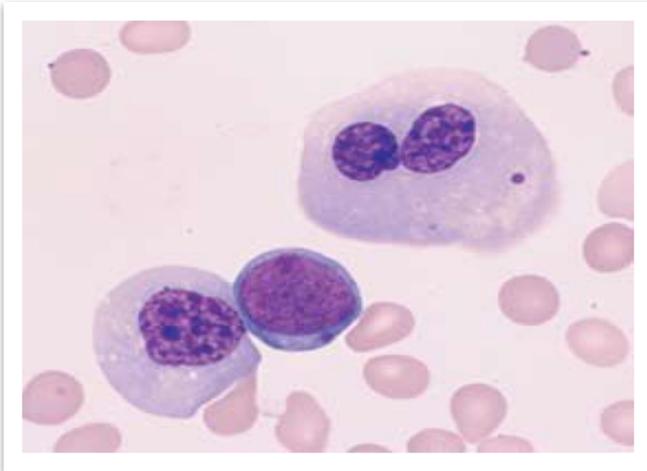


Pseudo Pelger-Hüet



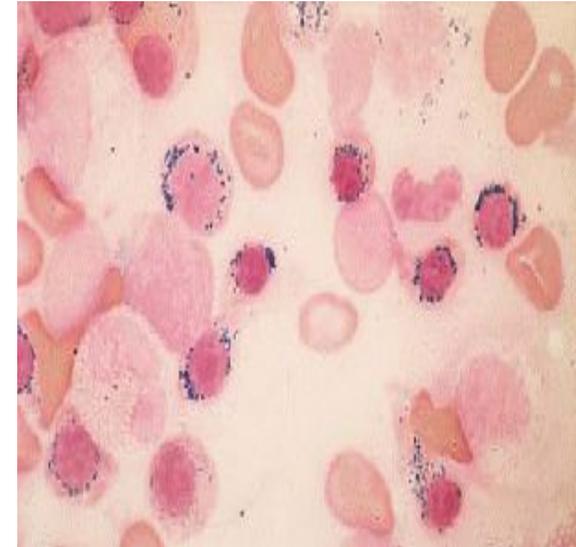
MORFOLOGIA ALTAMENTE SUSPECHOSA SMD

Serie eritroide:



Núcleo asimétrico o múltiple

Sideroblastos em anillo



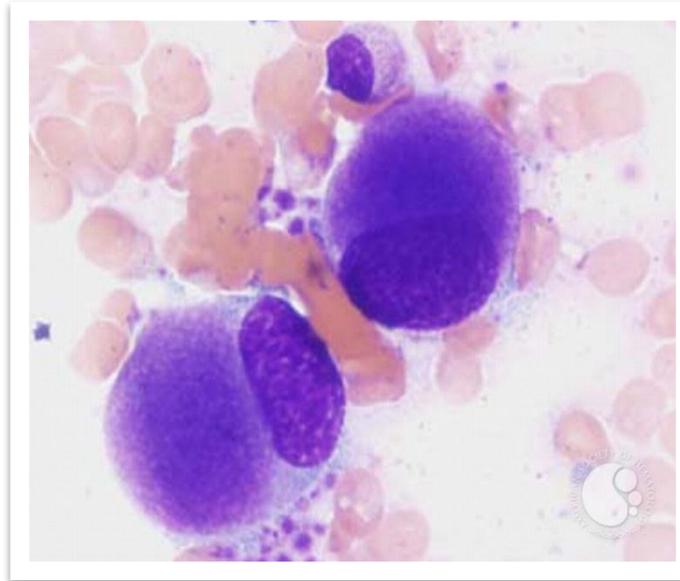
Puentes internucleares



MORFOLOGIA ALTAMENTE SUSPECHOSA SMD

Megacariocitos:

Micromegacariocitos
Hipolobulados
Bi o multinucleados



<https://imagebank.hematology.org/getimagebyid/1448?size=3>

Distinguir:

Blastos agranulares vs granulares
Promielocitos vs blastos granulares



Características morfológicas

LINAJE CELULAR		
Eritrocítico	Granulocítico	Megacariocítico
Sangre Periférica		
Anisocitosis	Pseudo Pelger-Hüet	Anisocitosis plaquetarias
Poiqilocitosis	Hipogranulación/agranulocitosis	Macroplaquetas
Punteado basófilo	Blastos	
Médula ósea		
Doble núcleo	Formas nucleares bizarras	Formas monolobulares grandes
Puentes internucleares	Pseudo Pelger- Hüet	Elementos binucleados pequeños
Bordes nucleares irregulares	Granulocitos hipogranulares/agranulares	Núcleos dispersos
Cambios magaloblastoides	Hipersegmentación nuclear	Micromegacariocitos
Sideroblastos en anillo	Pseudo gránulos de Chediak- Higashi	Degranulación
Inclusiones citoplasmáticas		
Punteado citoplasmático		
Hemoglobinización incompleta	Anisocitosis	
Citoplasma marginal		
Vacuolación		



Disgranulopoyesis

Proposal for refining the definition of dysgranulopoiesis in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes

Jean E. Goasguen^{a,*}, John M. Bennett^b, Barbara J. Bain^c, Richard Brunning^d, Maria-Teresa Vallespi^e, Masao Tomonaga^f, Gina Zini^g, Alain Renault^h,
The International Working Group on Morphology of MDS (IWGM-MDS)

ALTERACION MORFOLOGICA	DEFINICION
Hipogranularidad	Reducción de al menos 2/3 del contenido de gránulos normales
Pseudo Pelger Huet	Núcleo compuesto por dos segmentos distintos conectados por un filamento muy fino
Clumping anormal	Grandes bloques de cromatina separados por zonas claras
Macropolicito:	Más de 5 lóbulos.
Proyecciones nucleares	4 o más son anormales
Alteración de la segmentación	Puede ser pPH o no pPH



Disgranulopoyesis

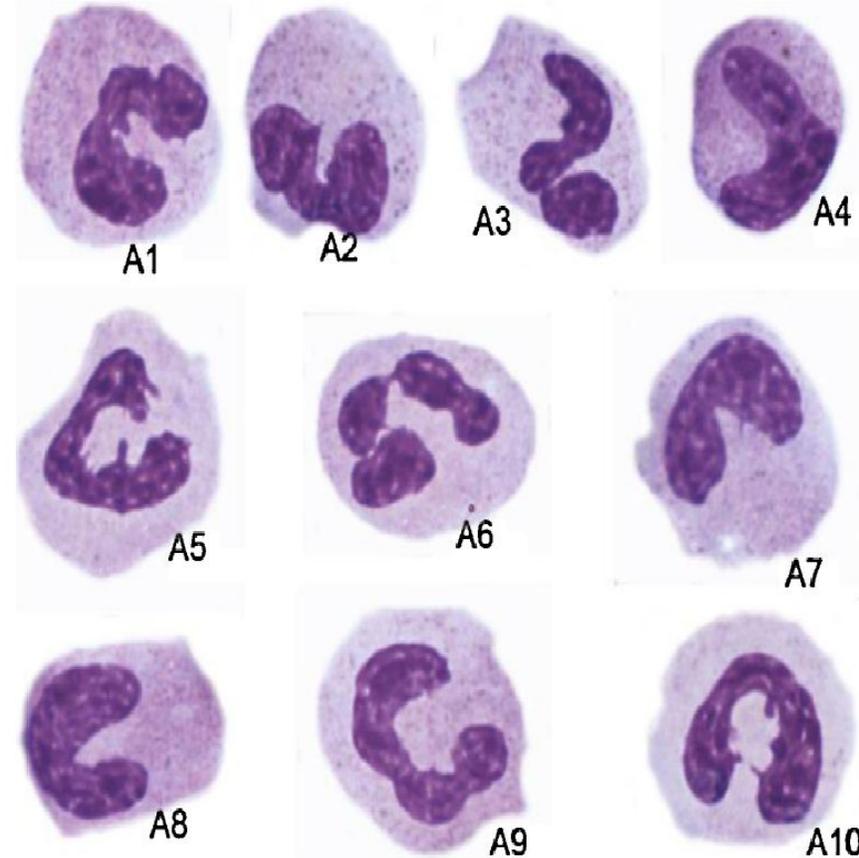


Fig. 1. Example from Case#1: RAEB-1 with 8% BM blasts: Bone marrow: 10 neutrophils to be classified according to their content of granules from the least to the most granulated. These pictures were circulated as PowerPoint files to 6 participants.



Disgranulopoyesis

Pseudo Pelger Huet

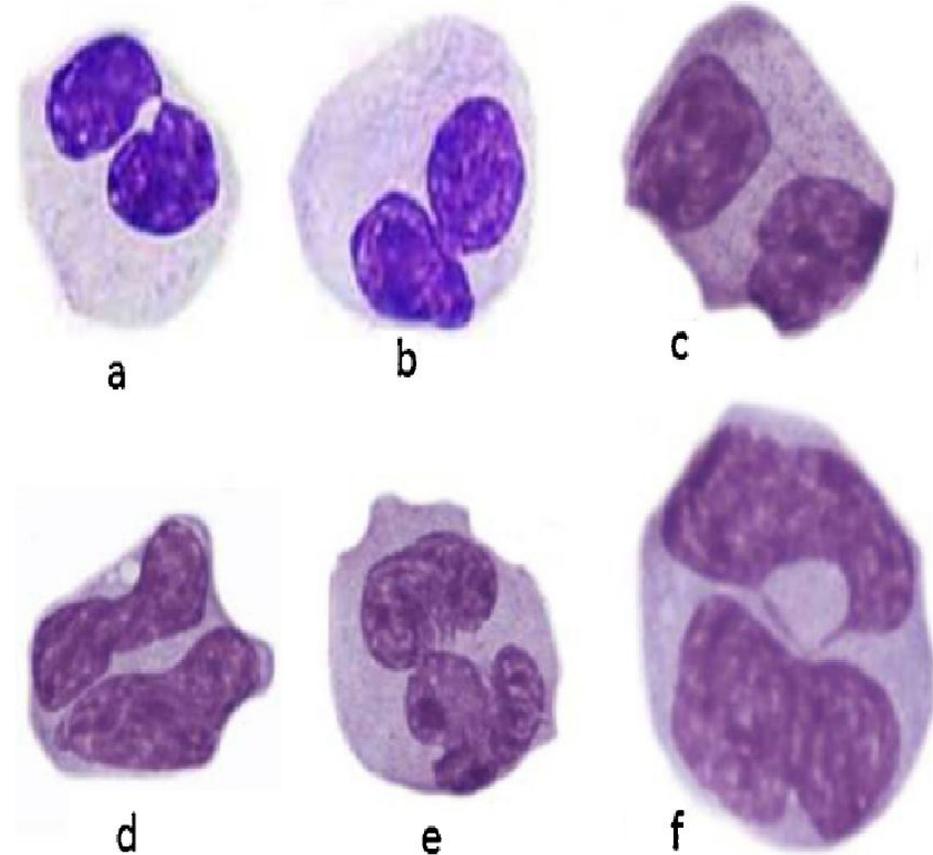
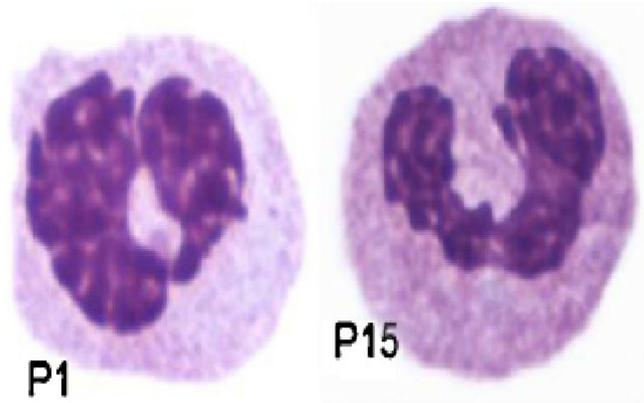


Fig. 2. Pseudo-Pelger-Huët cells (a and b) with absence of granules, abnormal segmentation of cells (c, d, and e) and a dysplastic macropolycyte (f).

Disgranulopoyesis

Clumping anormal



Proyecciones nucleares

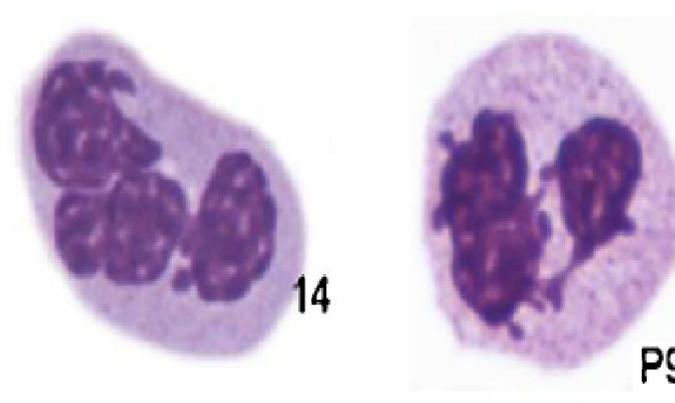
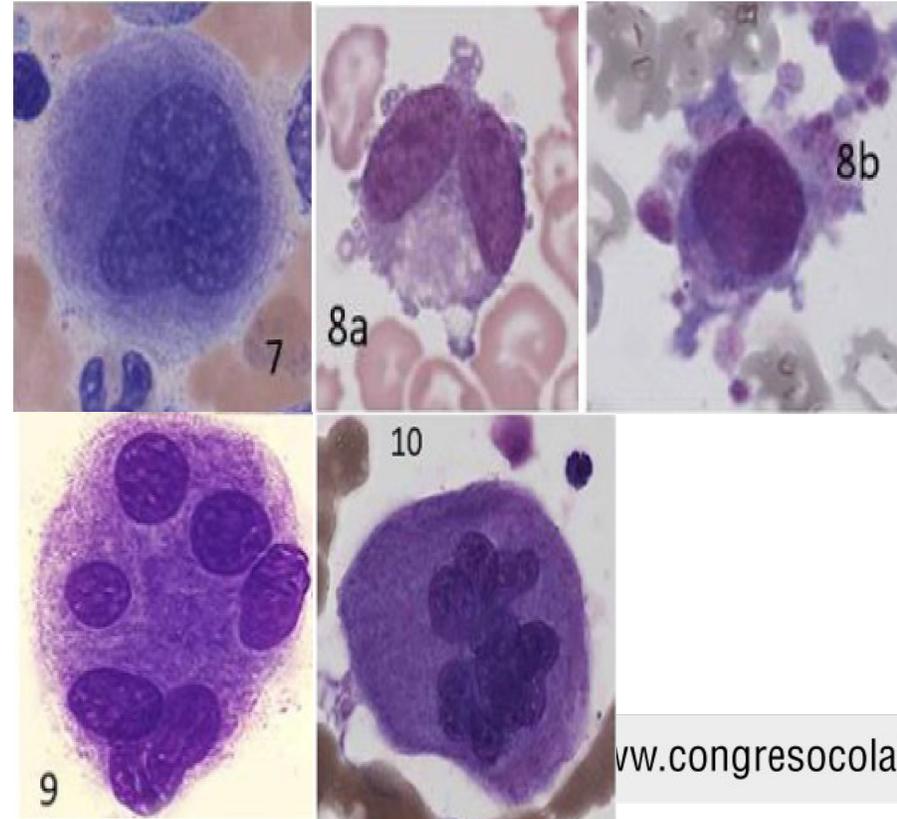
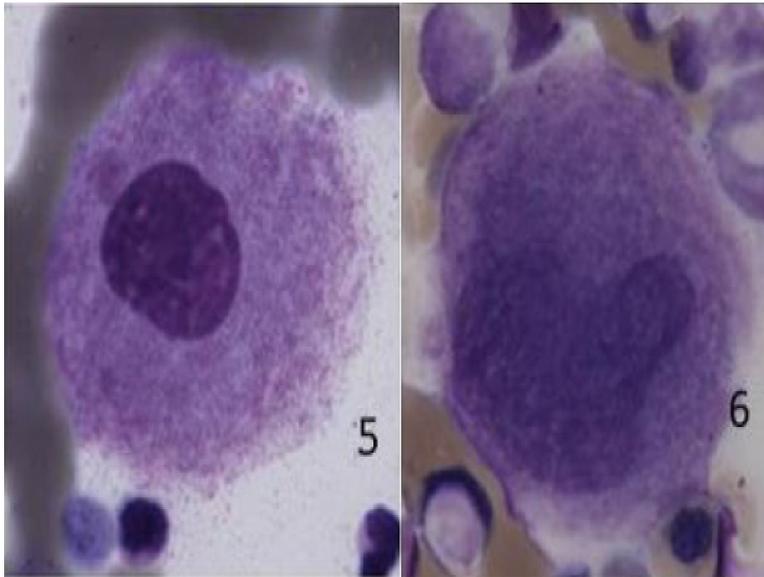


Fig. 3. Example of 2 neutrophils on the left with typical abnormal chromatin clumping and 2 cells with nuclear projections (types B and C respectively) on the right.

Dismegacariopoyesis

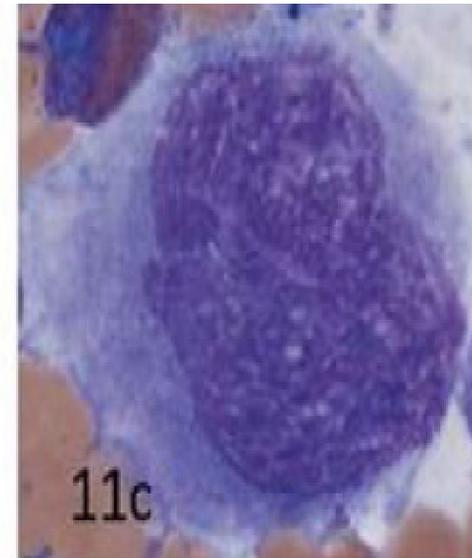
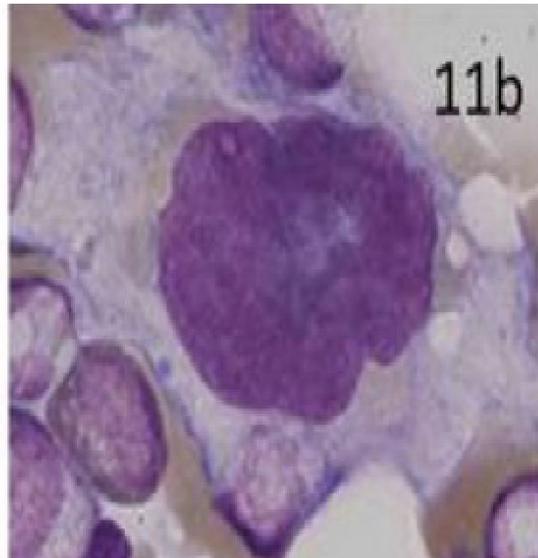
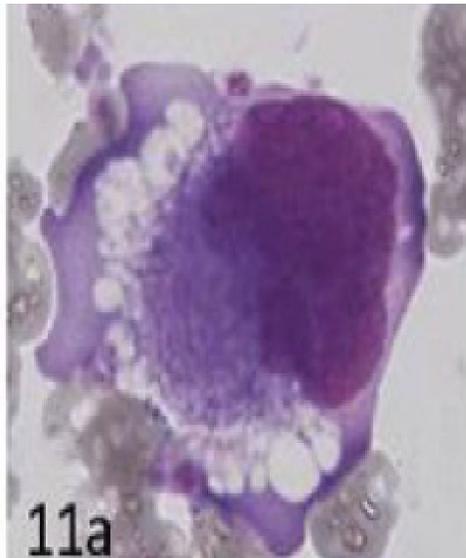
- **Megacariocito de tamaño normal No Lobulado/Hipolobulado:** Característico de 5q-, ocasionales en personas sanas.

- **Micromegacariocitos:** célula <30µm, núcleo del tamaño de Mieloblasto o Promielocito.

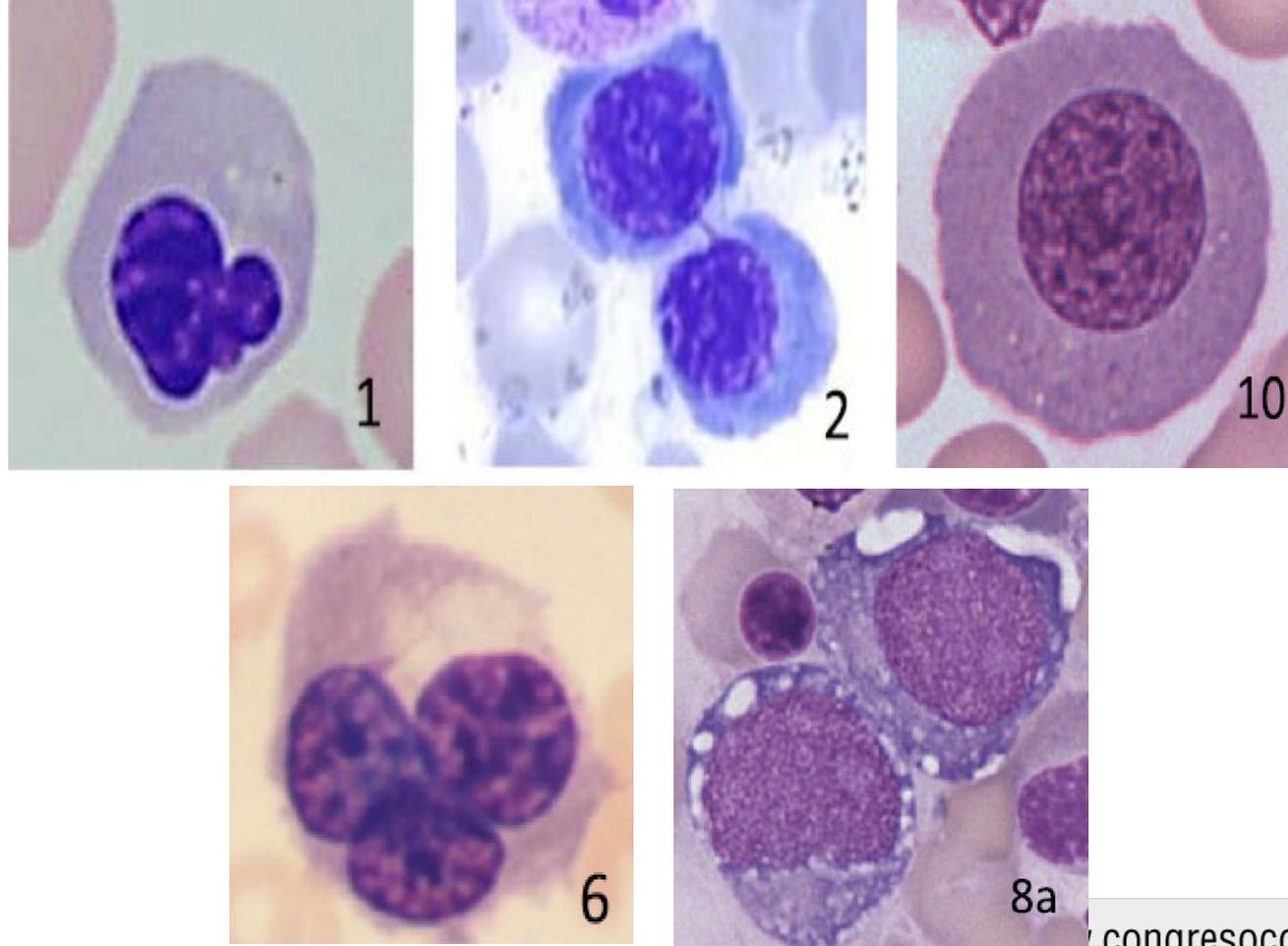


Dismegacariopoyesis

- Vacuolado, Hipogranular, asincronía núcleo citoplasma.

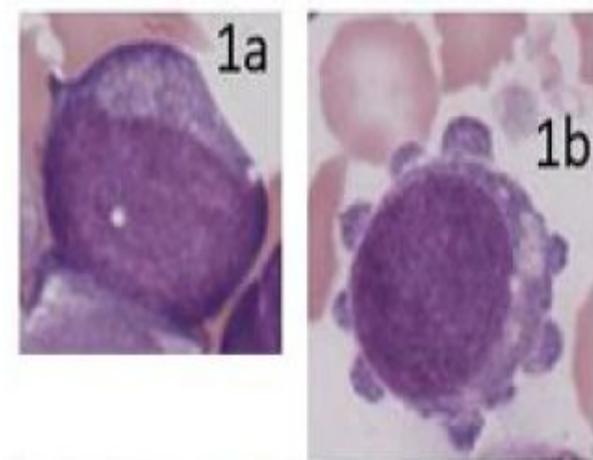
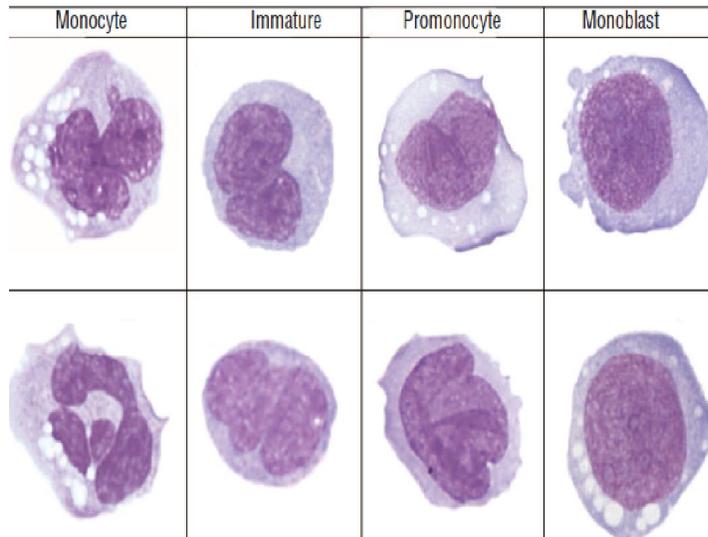
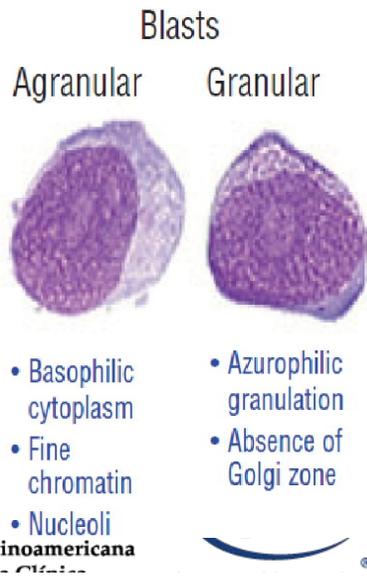


Diseritropoyesis



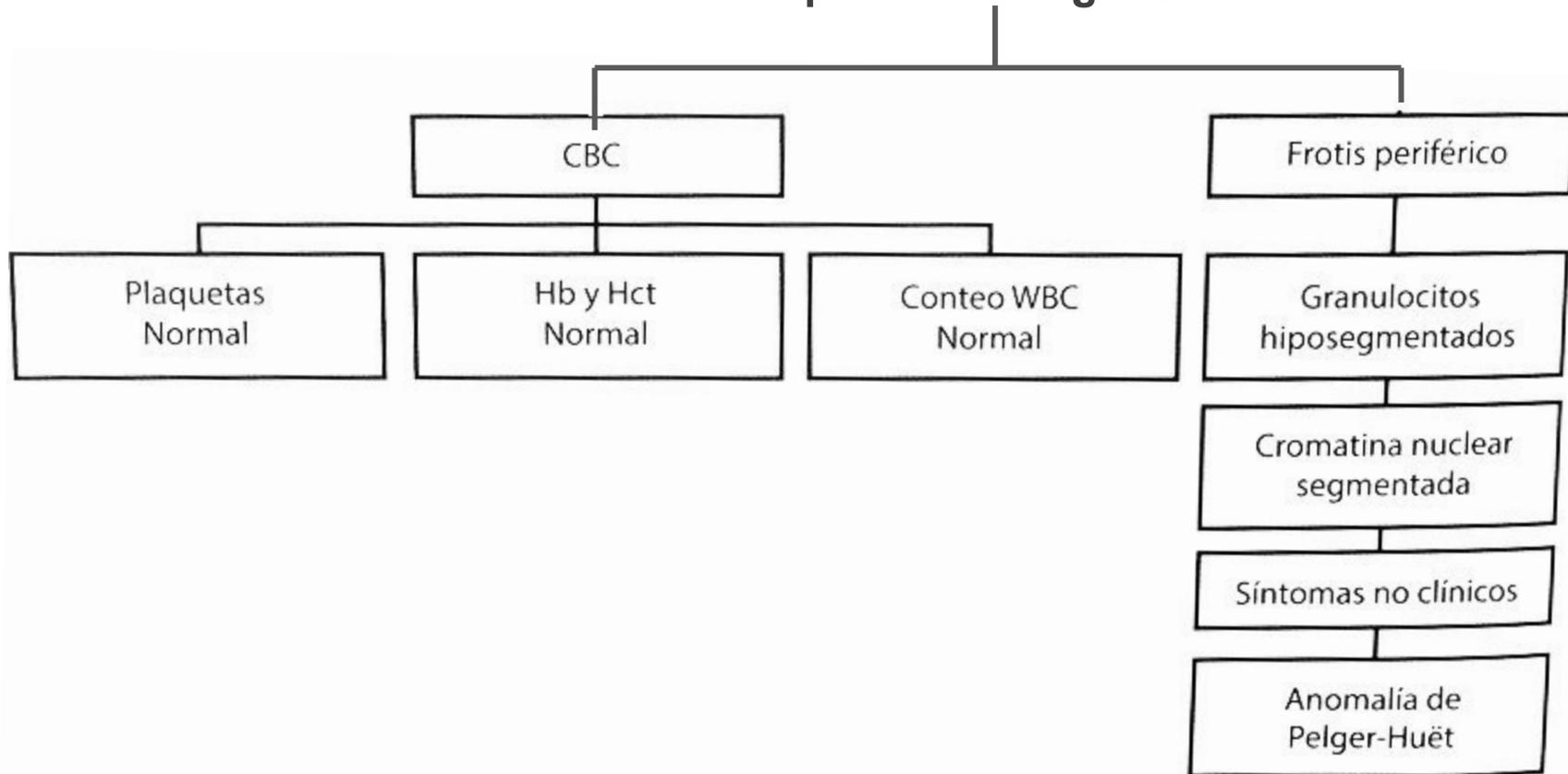
Blastos

- **Mieloblastos:** alta relación núcleo citoplasma, nucléolo visible, cromatina fina. Basofilia en citoplasma, puede tener gránulos, PERO NO TIENE GOLGI.
- Ya no se usa tipo 1 ni tipo 2, solo Agranular o Granular (independiente del numero).
- **Cuentan como blastos:** Mieloblastos, Monoblastos, Promonocitos, Megacarioblastos. No cuentan Eritroblastos.

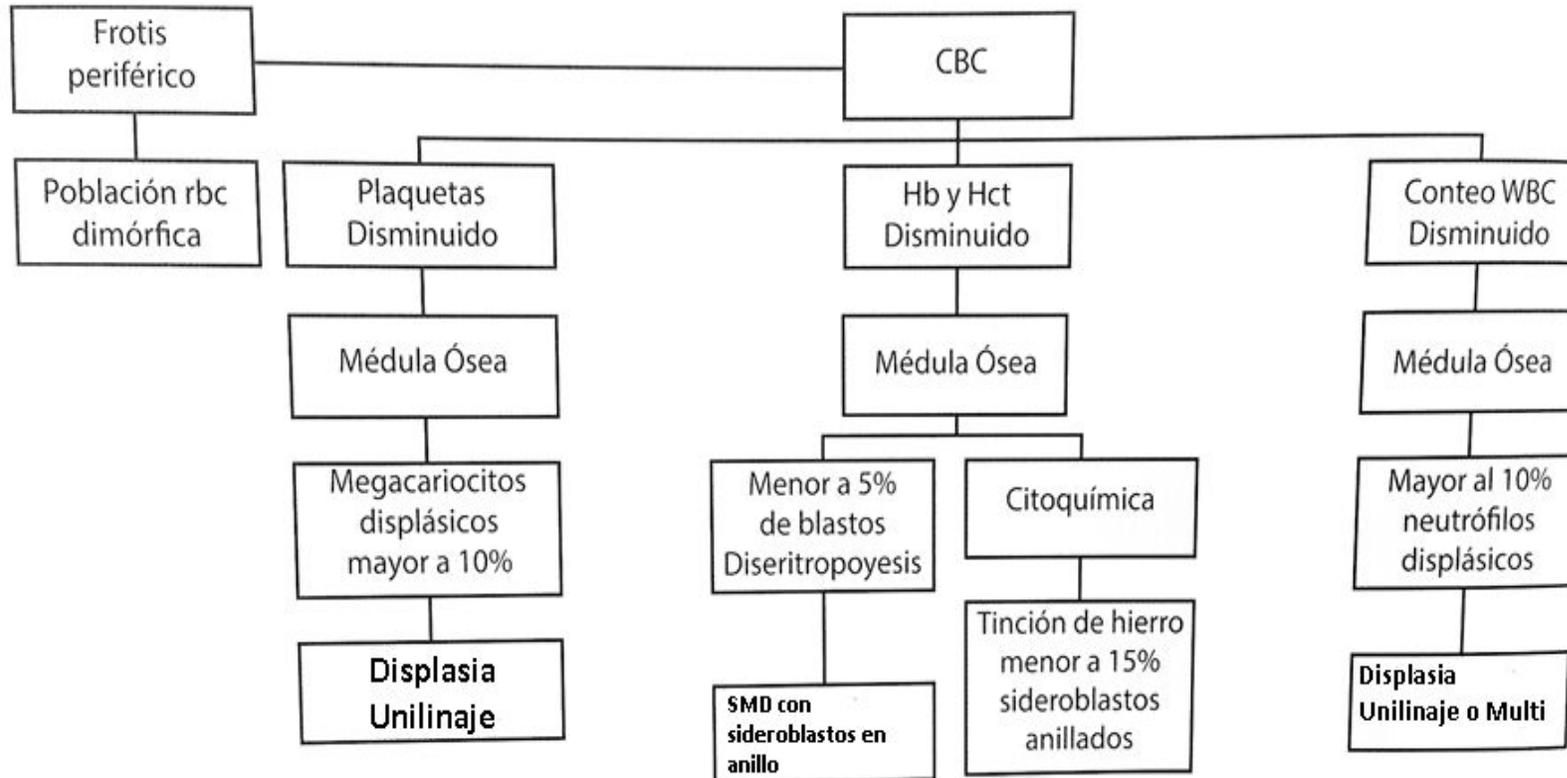


Características DE LABORATORIO ANOMALÍA DE PELGER HUET

Esquema de diagnóstico



CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO EN SMD



Diagnóstico morfológico:

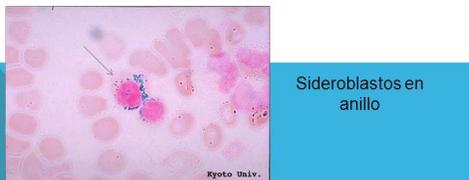
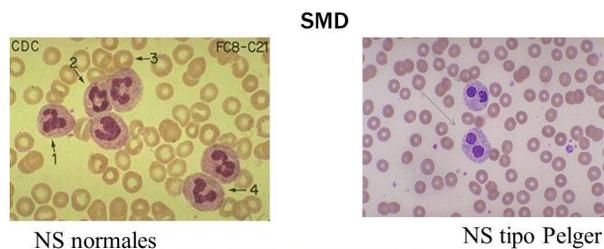
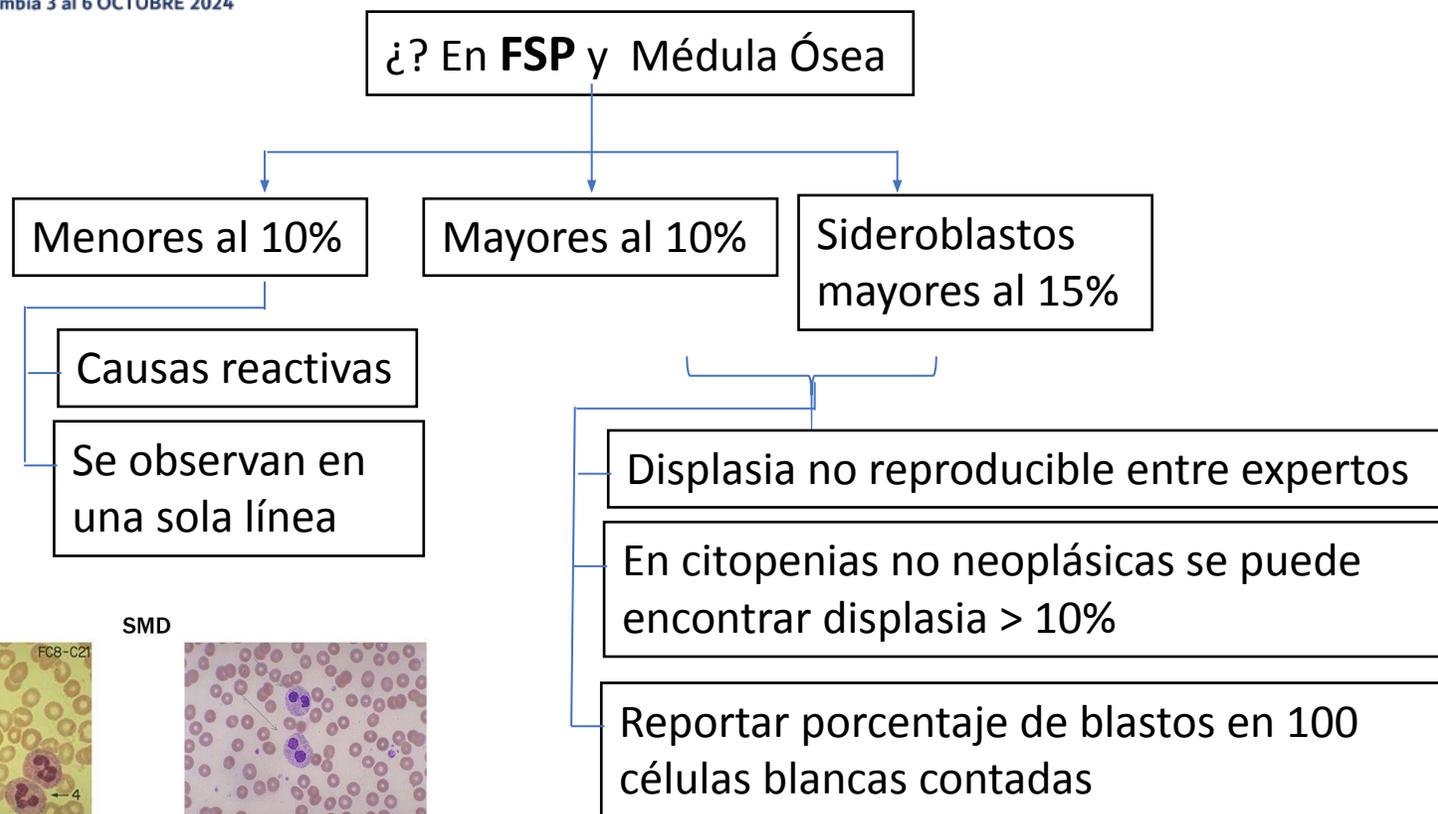
Es la base fundamental para el diagnóstico y la estratificación de riesgo

Recomendaciones

- Frotis adecuados de SP y MO con tinción de Wright-Giemsa.
- Recuento diferencial (cuando sea posible)
- en SP de 200 células.
- en MO de 500 células nucleadas.
- Evaluación de celularidad, maduración, estroma.



Para tener en cuenta con hallazgos de cambios displásicos



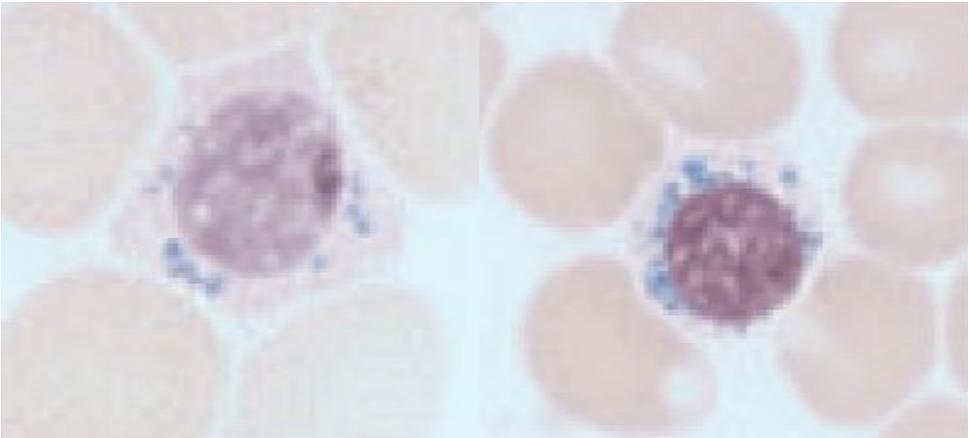
- CD34 no recomendado como sustituto de la evaluación citomorfológica: NO TODOS LOS BLASTOS SON CD34+
- por citometría de flujo (CMF): la muestra puede hemodiluirse.
- por inmunohistoquímica (IHQ) en BMO puede ser útil cuando el aspirado se hemodiluye o no puede obtenerse.



DISERITROPOYESIS

- SIDEROBLASTOS EN ANILLO

- Debe tener al menos 5 gránulos, rodeando al menos 1/3 de la circunferencia nuclear.
- Se deben contar al menos 100 progenitores eritroides.



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





Clasificación



Categorías principales de la nueva clasificación-OMS 2022

Neoplasias mielodisplásicas

Neoplasias mielodisplásicas: Introducción

Neoplasias mielodisplásicas con anomalías genéticas definitorias

Neoplasia mielodisplásica con bajos blastos y delección 5q

Neoplasia mielodisplásica con bajo número de blastos y mutación SF3B1

Neoplasia mielodisplásica con inactivación bialélica de TP53

Neoplasias mielodisplásicas definidas morfológicamente

Neoplasia mielodisplásica con bajo número de blastos

Neoplasia mielodisplásica hipoplásica

Neoplasia mielodisplásica con aumento de blastos

Neoplasias mielodisplásicas de la infancia

Neoplasia mielodisplásica infantil con bajo número de blastos

Neoplasia mielodisplásica infantil con aumento de blastos



CLASIFICACION SMD OMS 2022

	Blastos	Citogenético	Mutaciones
SMD con hallazgos genéticos definitorios			
SMD con bajo recuento de blastos y 5q- aislada (SMD-5q)	MO: < 5% SP: < 2%	5q- aislada, o con una alteración citogenética adicional, a excepción de monosomía o delección del cromosoma 7 (-7/7q-)	
SMD con bajo recuento de blastos y <i>SF3B1</i> mutado* (SMD- <i>SF3B1</i>)	MO: < 5% SP: < 2%	Ausencia de 5q-, -7 o cariotipo complejo	<i>SF3B1</i>
SMD con inactivación bialélica de <i>TP53</i> (SMD-bi <i>TP53</i>)	MO y SP: < 20%	Asociado a cariotipo complejo	2 o más mutaciones en <i>TP53</i> , o 1 mutación con evidencia de pérdida del número de copias o pérdida de heterocigocidad de <i>TP53</i>



SMD con anomalías genéticas definitorias

SMD-5q

Citopenias / Trombocitosis / Displasia / Bajo conteo de blastos

No cumplir con otros criterios

La presencia de SF3B1 o una mutación en TP53 no anula per se el diagnóstico de SMD-5q.

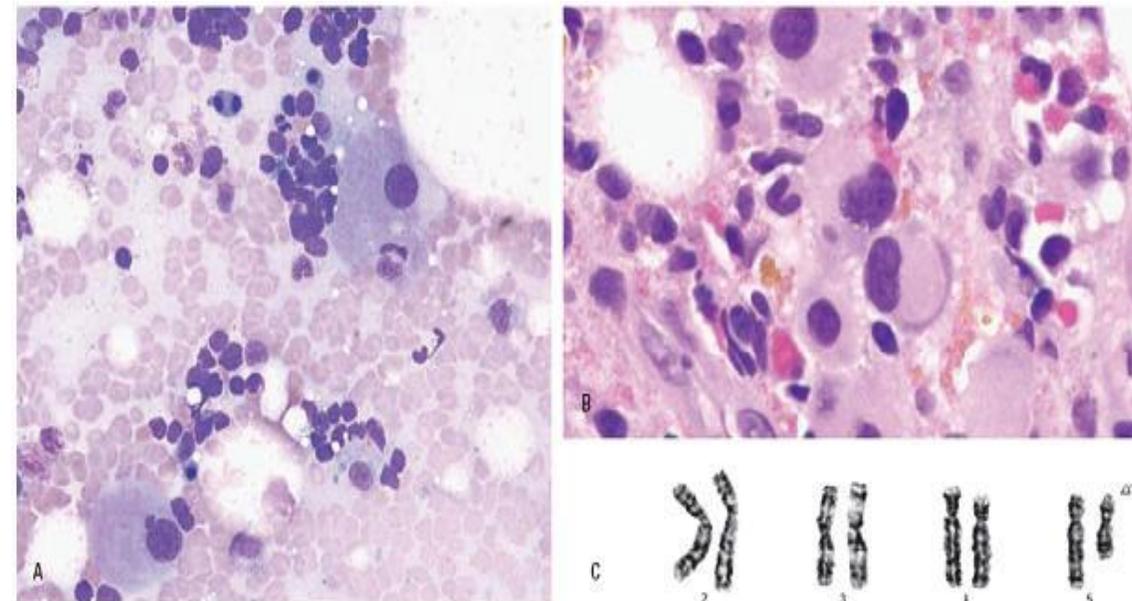
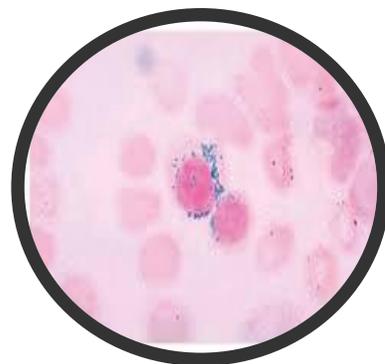
SF3B1

Mo hipercelular con hiperplasia eritroide (proeritroblastos)

Bajo recuento de blastos < 5%

Sideroblastos en anillo $\geq 15\%$.

Abundantes Hemosiderofagos



TP53

Detectado en el 7-11% de los SMD

> recuento de blastos

Alteraciones bialélicas de TP53 que consisten en mutaciones múltiples

Se asocia con hallazgos morfológicos de alto riesgo

www.congresocolabiocli.com





CLASIFICACION SMD OMS 2022

SMD definidas morfológicamente			
SMD con bajo recuento de blastos (SMD-LB)	MO: < 5% SP: < 2%		
SMD hipoplásico (SMD-h) ‡	MO: < 5% SP: < 2%	≤ 25% celularidad en MO, ajustado por edad	
SMD con incremento de blastos (SMD-IB):			
- SMD IB 1	MO: 5-9% SP: 2-4%		
- SMD IB 2	MO: 10-19% SP: 5-19 % o presencia de bastones de Auer.		
- SMD con fibrosis (SMD-f)	MO: 5-19% SP: 2-19%		Incluida por primera vez en la clasificación la OMS.

*La detección de ≥ 15% sideroblastos anillados puede sustituir la presencia de variantes en SF3B1

‡ Por definición, ≤ 25% celularidad en MO, ajustado por edad

Adaptado de Khoury et al, 2022

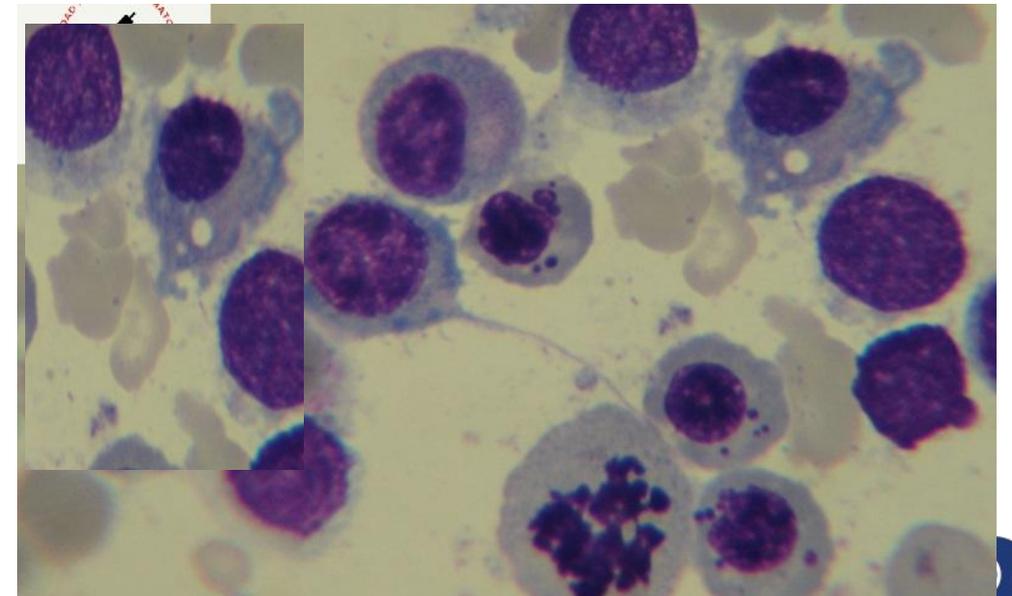
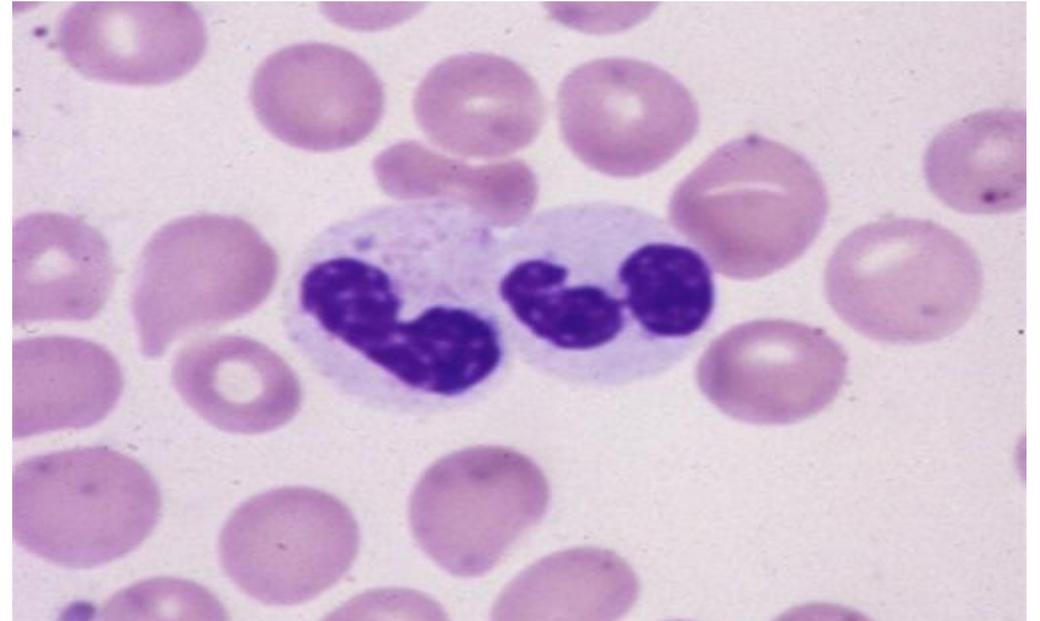
NEOPLASIAS MIELODISPLASICA CON BAJO

Línea roja: CONTEO DE BLASTOS

- Anemia macrocítica
- Punteado basófilo, dacriocitos
- Eritroblasto con cambios megaloblasticos
- Anormalidades en la distribución de la Hb
- Cariorrexis e IN

Granulocitos:

- Hipogranulares / hipolobulados / hipersegmentados
- Pseudo Chediak Higashi
- Blastos <2%



NEOPLASIAS MIELODISPLASICA CON BAJO CONTEO DE BLASTOS

Cursa con citopenias y displasia, pero sin anomalías genéticas definidas. FSP < 2% DE BLASTOS

MO:

- hipercelular, blastos <5%
- Cambios Displásicos
- Cariorrexis, eritroblastos con cambios megaloblásticos
- Precusores eritroides con vacuolas
- Sideroblastos en Anillo <5%

Los blastos tienen tendencia a formar clústers (3-5 células) y agregados (mayor a 5 células)

Dismegacariopoyesis

- Micromegacariocitos
- Anormalidades en el núcleo

CRITERIOS ESENCIALES

- Citopenias
- Cambios displásicos
- Bajo conteo de blastos
- Exclusión de déficit de VitB12/Acido Fólico
- MO Hipercelular
- Anormalidades genéticas

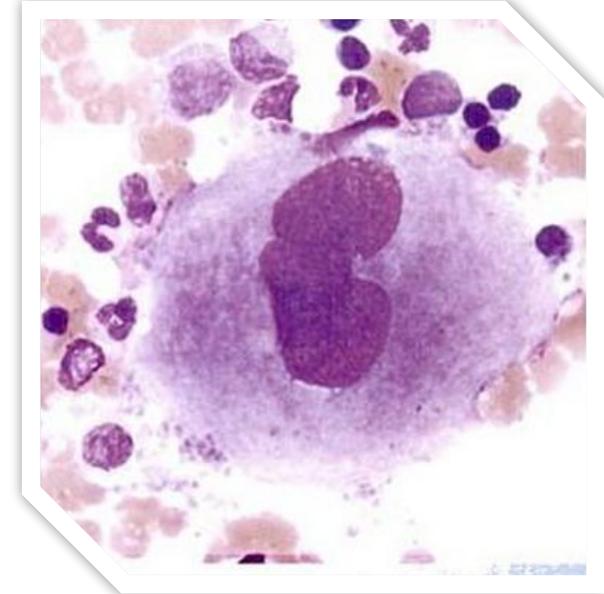


NEOPLASIA MIELODISPLASICA CON INCREMENTO DE BLASTOS

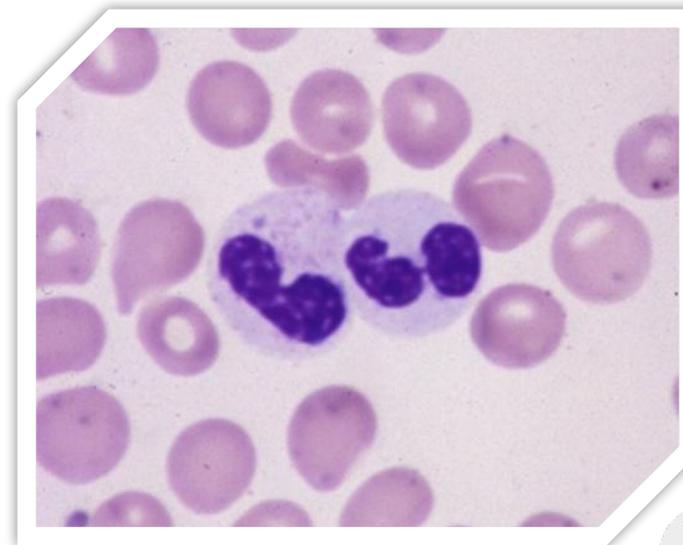
- Citopenias progresivas
- Cambios displásicos >10%
- Blastos 2-19% EN SP
- Blastos >5% en MO

Hiper celular/conservada

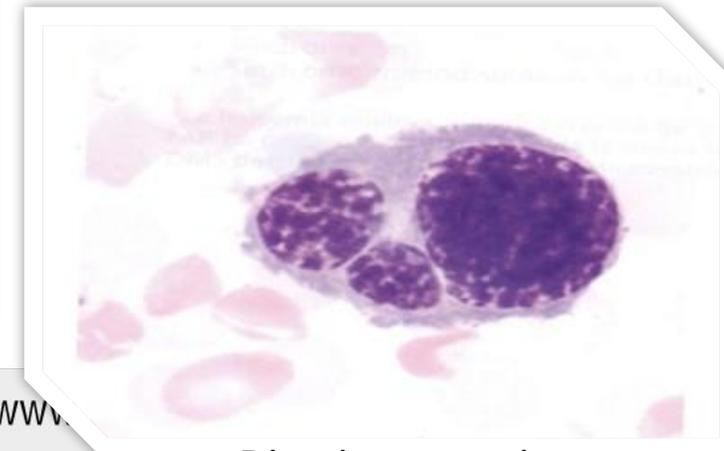
Dismegariopoyesis:



- Micromegacariocitos
- Hipolobulados
- Formando cluster



Disgranulopoyesis



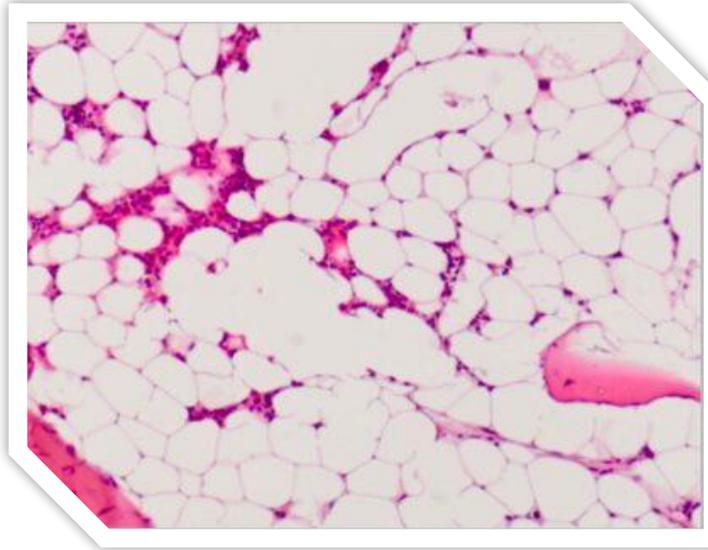
Diseritropoyesis

NEOPLASIA MIELODISPLASICA HIPOPLASICA

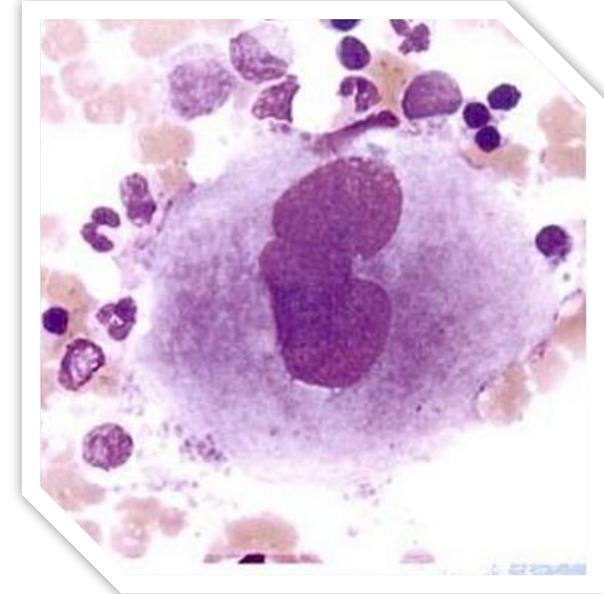
- Blastos <5%
- Linfocitos grandes granuales

Asociado a una respuesta inmunitario mediado por células T en células madre y progenitoras, junto con la expansión oligoclonal de linfocitos T citotóxicos CD8 + sobreproductores de IFN γ y/o TNF α

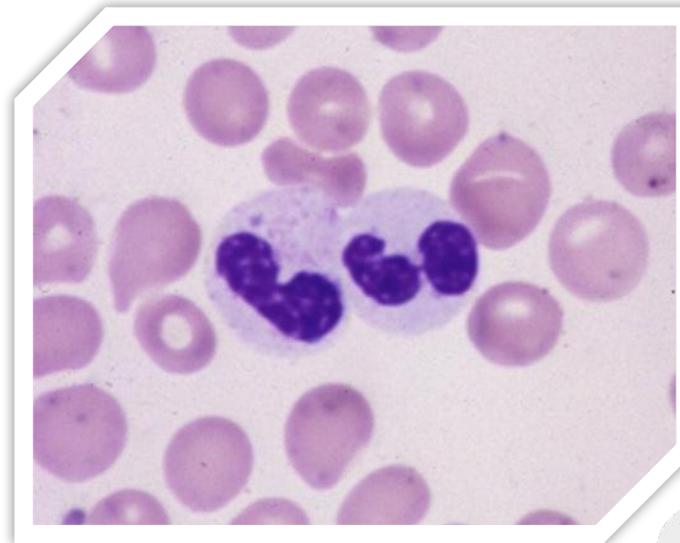
Hipocelular



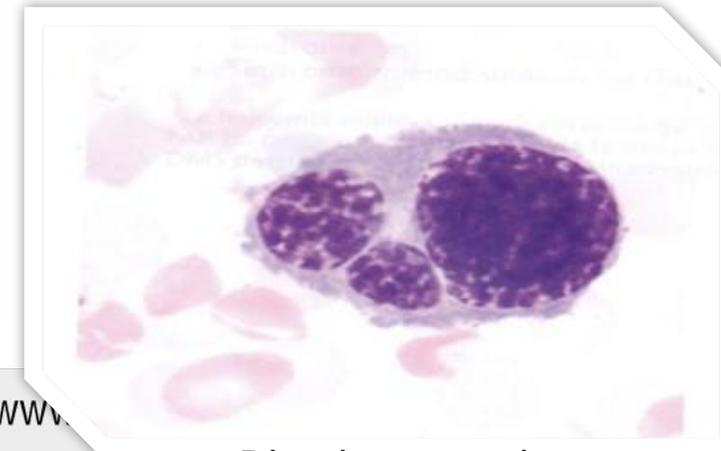
Dismegariopoyesis:



- Micromegacariocitos
- Hipolobulados
- Formando cluster



Disgranulopoyesis

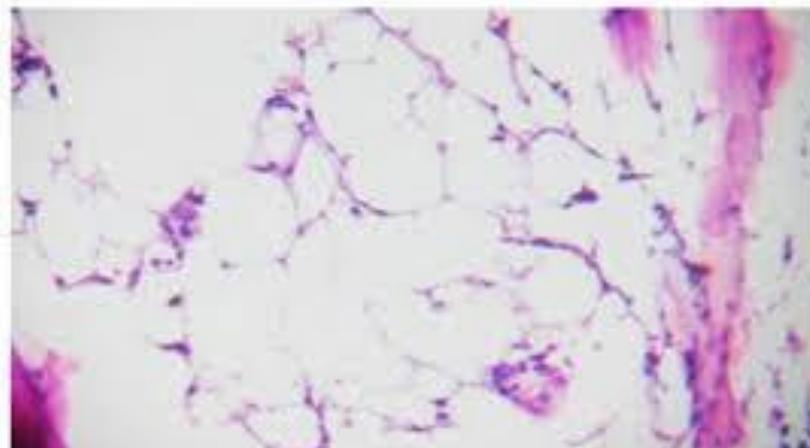


Diseritropoyesis

Neoplasia Mielodisplásica hipoplásica

La celularidad en MO debe ser menor del 30% de la celularidad normal para pacientes menores de 70 años y menor del 20% para mayores de 70 años.

La celularidad de la MO debe ser evaluada en biopsia y/o en extendido de buena calidad con espículas representadas.



Criterios de diagnóstico esenciales y deseables

Criterios de diagnóstico esenciales

- Presencia de citopenia en uno o más linajes.
- Médula ósea hipocelular (evaluado en biopsia, ajustado a la edad del paciente), no explicado por exposición a fármacos/toxinas o deficiencia nutricional.
- Displasia Mieloide y/o Displasia Megacariocítica.
- Menos del 5% de blastos en MO y menos del 2% en SP.
- No cumplir con los criterios de diagnóstico del SMD con anomalías genéticas definidas o SMD con incremento de blastos.

Criterios de diagnóstico deseables

- Detección de anomalía citogenética clonal y/o molecular.





Neoplasias mielodisplásicas de la infancia



CLASIFICACION SMD OMS 2022

Table 4. Childhood myelodysplastic neoplasms (MDS).

	Blasts
Childhood MDS with low blasts	<5% BM; <2% PB
Hypocellular	
Not otherwise specified	
Childhood MDS with increased blasts	5–19% BM; 2–19% PB

BM bone marrow, PB peripheral blood.

Table 5. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms.

Chronic myelomonocytic leukaemia	
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with neutrophilia	
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with <i>SF3B1</i> mutation and thrombocytosis	
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, not otherwise specified	



Neoplasia mielodisplásica infantil con bajo conteo de blastos

Neoplasia mioide con citopenia y displasia definida por < 5% de blastos en MO y < 2% de blastos en SP

FSP

Anemia macrocítica

Neutropenia y trombocitopenia

Ausencia de displasia mioide

Disgranulopoyesis

Blastos raros < 1%

Médula ósea

80% hipocelular

MO Hiper celular y normocelular muestran un aumento de leve a moderado en la eritropoyesis, con displasia multilinaje

Sideroblastos de anillo < 15% de precursores eritroides.

Disgranulopoyesis = SP

La dismegacariopoyesis se caracteriza por micromegacariocitos

Blastos < 5%

Criterios esenciales

Citopenia en uno o más linajes

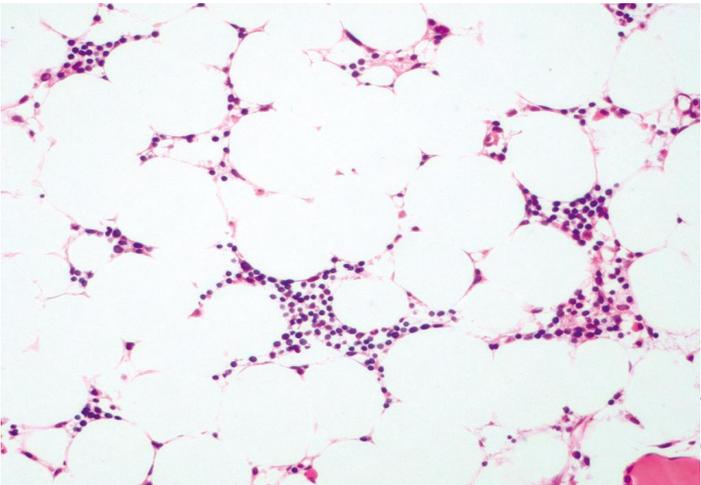
Displasia uno o más linajes

MO: Blastos < 5%

FSP: Blastos < 2%

Criterios deseables

1. Detección de una anomalía citogenética y/o molecular clonal
2. Exclusión de otras causas de citopenia

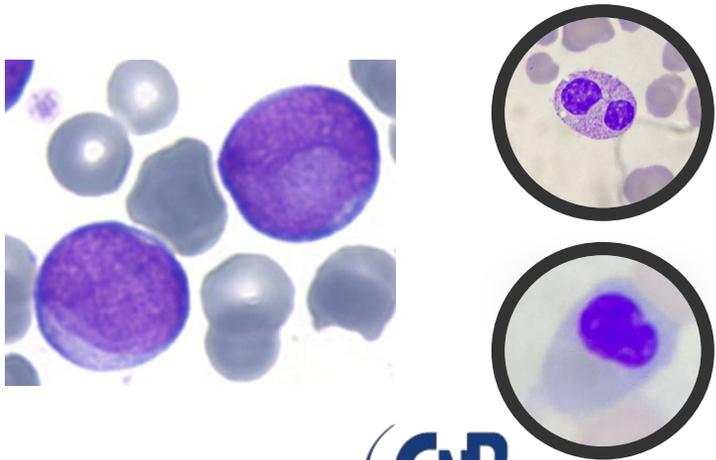


Neoplasia mielodisplásica infantil con alto conteo de blastos

Neoplasia mieloide con citopenia y displasia, definida por un aumento de los blastos 5-20% en MO y/o 2% -20% en SP

Médula ósea y FSP

Blastos: Incremento
 Displasia



Criterios esenciales

Citopenia en uno o más linajes

Displasia uno o más linajes

MO: Blastos $\geq 5\%$ y $< 20\%$

FSP: Blastos $\geq 2\%$ y $< 20\%$

Criterios deseables

Detección de una anomalía citogenética y/o molecular clonal



Categorías principales de la nueva clasificación-ICC 2022

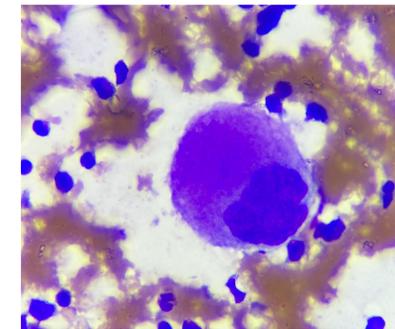
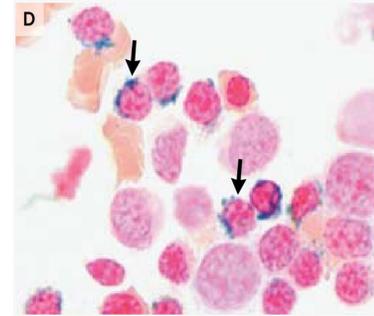
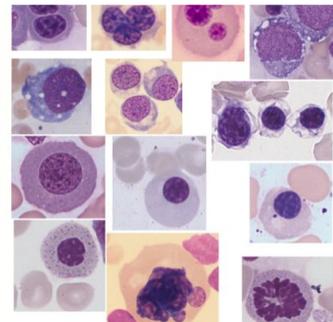
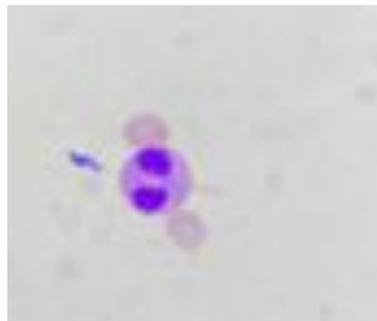
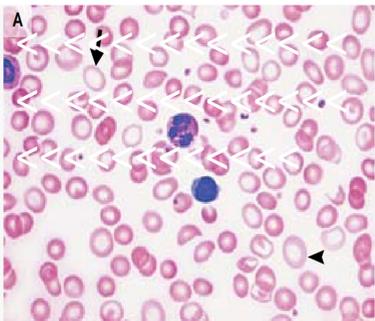
Premalignant clonal cytopenias and myelodysplastic syndromes
Clonal cytopenia of undetermined significance
Myelodysplastic syndrome with mutated <i>SF3B1</i>
Myelodysplastic syndrome with del(5q)
Myelodysplastic syndrome with mutated <i>TP53</i>
Myelodysplastic syndrome, not otherwise specified (MDS, NOS)
MDS, NOS without dysplasia
MDS, NOS with single lineage dysplasia
MDS, NOS with multilineage dysplasia
Myelodysplastic syndrome with excess blasts
Myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia (MDS/AML)
MDS/AML with mutated <i>TP53</i>
MDS/AML with myelodysplasia-related gene mutations
MDS/AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities
MDS/AML, not otherwise specified



SMD de menor riesgo ahora se divide en:

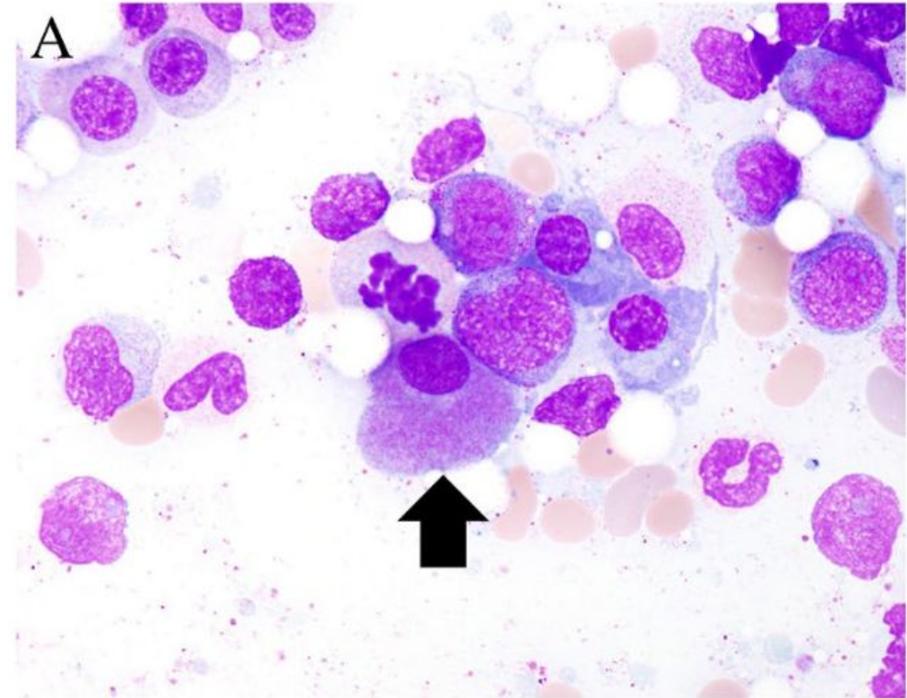
Tres entidades:

- ✓ SMD con del(5q).
- ✓ SMD con SF3B1 mutado
- ✓ SMD, NOS (este último subclasificado como SMD-NOS-SLD, SMD-NOS-MLD y SMD-NOS, sin displasia).



Criterios diagnósticos para SMD con del(5q)

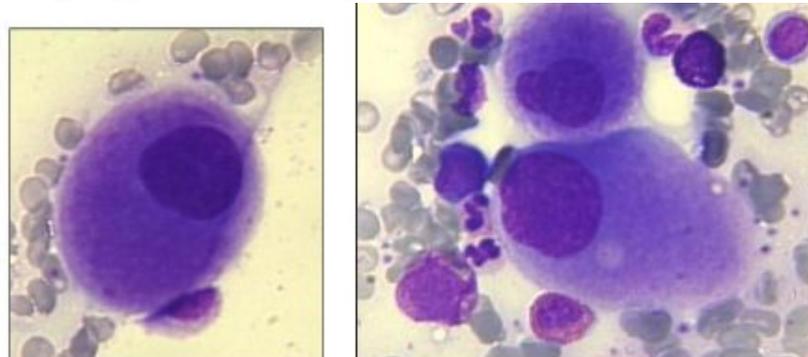
-  Citopenias crónicas inexplicables (4 meses o más)
-  Umbral mínimo de displasia es el 10%, para todos los linajes.
-  Los micromegacariocitos se definen como megacariocitos pequeños con un tamaño celular que se aproxima al de un promielocito.
-  Importancia de la morfología en los hallazgos de displasia en SMD que carecen de una anomalía genética definitiva, incluso en la era (NGS)



Criterios diagnósticos para SMD con del(5q)

Feature	Requirements
Blood counts	At least one cytopenia; no leukocytosis or monocytosis*
Morphology	Dysplasia (particularly in the megakaryocytic lineage) is usually present, but not required
Blasts/Auer rods	<5% BM, <2% PB No Auer rods
Cytogenetics	Del(5q) with up to 1 additional abnormality No -7 or del(7q)
Molecular genetics	No multi-hit <i>TP53</i> mutation (VAF ≥ 10%)
WHO revised 4th edition equivalents	MDS with isolated del(5q)

*Sustained white blood count $\geq 13 \times 10^9/L$ or monocytes $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and $\geq 10\%$ of leukocytes



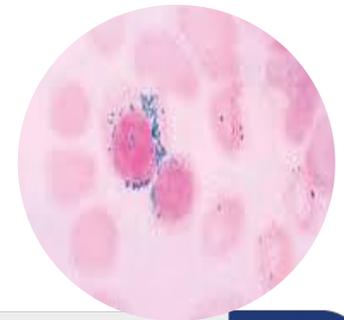
Criterios diagnósticos para SMD con mutación del SF3B1

En la ICC, el término SF3B1 mutado define mejor la entidad que los sideroblastos en anillo (SR) y casos con SR pero sin mutación SF3B1 detectada se consideran SMD-NOS sin importar el porcentaje (%) de SR.

Feature	Requirements
Blood counts	At least one cytopenia; no cytoses*
Morphology	Dysplasia (particularly in the erythroid lineage) and ring sideroblasts are usually present, but not required
Blasts/Auer rods	< 5% BM, < 2% PB No Auer rods
Cytogenetics	No del(5q), -7/del(7q), abnormal 3q26.2, or complex karyotype**
Molecular genetics	SF3B1 mutation (VAF ≥ 10%) No multi-hit TP53 or RUNX1 mutation
WHO revised 4th edition equivalents	Most cases of MDS-RS-SLD/MLD, rare cases of MDS-SLD/MLD

* Cytoses: sustained white blood count $\geq 13 \times 10^9/L$, monocytosis ($\geq 0.5 \times 10^9/L$ and $\geq 10\%$ of leukocytes), or platelets $\geq 450 \times 10^9/L$

**Complex karyotype defined as 3 independent cytogenetic abnormalities (excluding -Y)

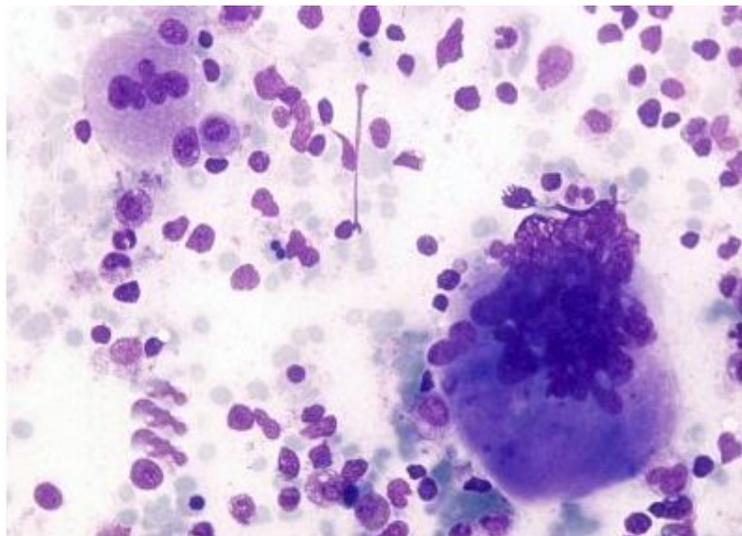
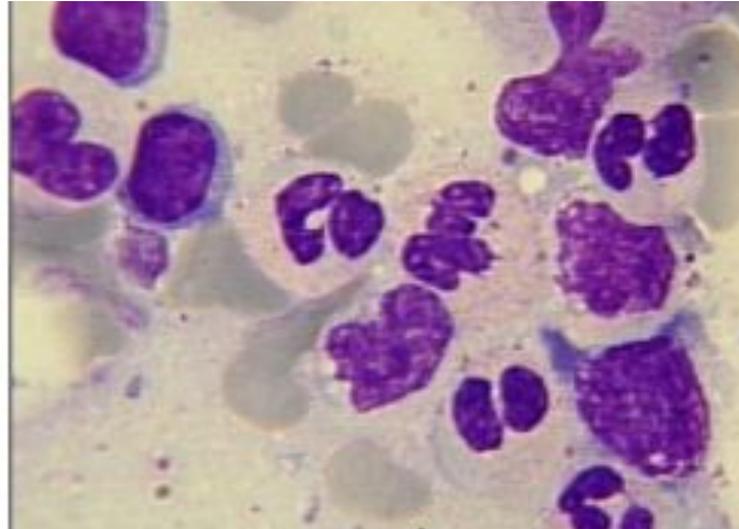


SMD, NOS y se subdivide en:

Sin displasia

Con displasia unilínea

Con displasia multilineal



Aunque no es fácil diferenciar entre displasia unilínea con displasia multilineal, esta distinción se mantiene en la ICC Como SMD, NOS.



SMD no especificado de otra manera (SMD-NOS)

Abarca los casos previamente llamados SMD con displasia de linaje único y SMD con displasia multilínea, así como SMD con sideroblastos en anillo que carecen de la mutación SF3B1 o tienen la mutación SF3B1.

Feature	Requirements
Blood counts	At least one cytopenia; no cytoes*
Morphology	MDS-NOS, without dysplasia: < 10% dysplastic forms in any lineage MDS-NOS-SLD: ≥ 10% dysplastic forms in 1 hematopoietic lineage MDS-NOS-MLD: ≥ 10% dysplastic forms in 2 or 3 hematopoietic lineages
Blasts/Auer rods	< 5% BM, < 2% PB No Auer rods
Cytogenetics	MDS-NOS, without dysplasia: -7/del(7q) or complex karyotype** MDS-NOS-SLD/MLD: does not meet cytogenetic criteria for MDS-del(5q)
Molecular genetics	No multi-hit TP53 mutation (VAF ≥ 10%) or SF3B1 mutation (VAF ≥ 10%) without RUNX1 mutation
WHO revised 4th edition equivalents	Most cases of MDS-SLD/MLD, some cases of MDS, unclassifiable, and some cases of MDS-RS-SLD/MLD

*Cytoses: sustained white blood count ≥ 13 × 10⁹/L, monocytosis (≥ 0.5 × 10⁹/L and ≥ 10% of leukocytes), or platelets ≥ 450 × 10⁹/L, except thrombocytosis is allowed in the setting of inv(3)/t(3;3)

**Complex karyotype defined as 3 independent cytogenetic abnormalities (excluding -Y)



Criterios diagnósticos SMD-NOS, con displasia

- ✓ Incluye los casos raros previamente llamados SMD, inclasificables debido a una anomalía citogenética definitoria de SMD sin displasia morfológica calificativa (<10%)

definida por ≥ 1 citopenias

<5% de blastos de médula ósea

<2% de blastos de sangre periférica

Sin anomalías genéticas o citogenéticas definidas

Criterios diagnósticos SMD-NOS, con displasia

Con displasia unilínea

Con displasia multilineal

son definidos por 1 ó >1 linaje displásicos, respectivamente

<5% de blastos en médula ósea

<2% en sangre periférica y cualquier anomalía genética excepto del(5q), TP53 o SF3B1.

Criterios diagnósticos para SMD con exceso de blastos

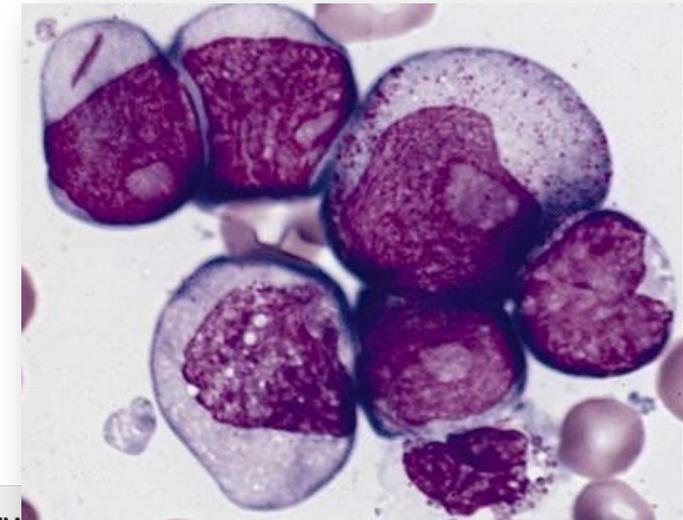
Con la introducción de la nueva categoría SMD/LMA, para adultos no para niños, ahora solo hay un subtipo de SMD-EB.

El SMD-EB abarca todos los casos previos de SMD-EB1 y los subconjuntos de casos de SMD-EB2 con bastones de Auer o 5-9% de blastos en MO

La presencia de blastos en exceso reemplaza a cualquiera de los subtipos de SMD anteriores.

Feature	Requirements
Blood counts	At least one cytopenia; no cytoses*
Morphology	Dysplasia is typically seen, but not required
Blasts/Auer rods	5–9% BM or 2–9% PB or Auer rods
Cytogenetics	Any
Molecular genetics	No multi-hit <i>TP53</i> mutation (VAF \geq 10%)
WHO revised 4th edition equivalents	Most cases of MDS-EB1, some cases of MDS-EB2 (with 5–9% PB blasts or Auer rods)

*Cytoses: sustained white blood count $\geq 13 \times 10^9/L$, monocytosis ($\geq 0.5 \times 10^9/L$ and $\geq 10\%$ of leukocytes), or platelets $\geq 450 \times 10^9/L$, except thrombocytosis is allowed in the setting of *inv(3)/t(3;3)*



Síndromes mielodisplásicos: subtipos de mayor riesgo

SMD con TP53 mutado, que incluye casos con blastos bajos (< 5%) y aumentados (6-9%) y mutación de TP53 multi-hit

Feature	Requirements
Blood counts	At least one cytopenia; no cytosés*
Morphology	Dysplasia is typically seen, but not required
Blasts/Auer rods	0–9% BM or 0–9% PB, with or without Auer rods
Cytogenetics	If only a single <i>TP53</i> mutation with VAF 10–49% is present and LOH information is not available, a complex karyotype** and/or 17p deletion on karyotype is required
Molecular genetics	Either two or more <i>TP53</i> mutations (each with VAF ≥ 10%) or a single <i>TP53</i> mutation with VAF > 50% and/or VAF ≥ 10% together with LOH at the 17p <i>TP53</i> locus
WHO revised 4th edition equivalents	Many cases of MDS-EB1, some cases of MDS-EB2 with 5–9% PB blasts or Auer rods, some cases of MDS-MLD, rare cases of MDS-SLD and MDS-RS, and very rare cases of MDS with isolated del(5q)

*Cytoses: sustained white blood count ≥ 13 × 10⁹/L, monocytosis (≥ 0.5 × 10⁹/L and ≥ 10% of leukocytes), or platelets ≥ 450 × 10⁹/L

**Complex karyotype defined as 3 independent cytogenetic aberrations (excluding -Y)



Criterios diagnósticos para SMD/LMA

Las neoplasias mieloides previamente clasificadas como SMD con exceso de blastos-2 (SMD-EB2) con 10-19% de blastos en la SP y/o MO se colocan en esta nueva entidad.

Feature	Requirements
Blood counts	At least one cytopenia; no cytoses**
Morphology	Dysplasia is typically seen, but not required
Blasts/Auer rods	10–19% BM or 10–19% PB, with or without Auer rods
Cytogenetics	No AML-defining karyotype abnormality***
Molecular genetics	No <i>NPM1</i> or <i>CEBPA</i> in-frame bZIP mutation
WHO revised 4th edition equivalents	Most cases of MDS-EB2

*MDS/AML may be further subclassified as MDS/AML with myelodysplasia-related gene mutations, MDS/AML with myelodysplasia-related cytogenetics, MDS/AML-NOS, or MDS/AML with mutated *TP53* (mono-allelic or multi-hit).

**Cytoses: sustained white blood count $\geq 13 \times 10^9/L$, monocytosis ($\geq 0.5 \times 10^9/L$ and $\geq 10\%$ of leukocytes), or platelets $\geq 450 \times 10^9/L$.



Se subdivide:

- **SMD/LMA con TP53 mutado**, para la ICC es ahora una entidad separada.

- **SMD/LMA con mutaciones genéticas relacionadas con mielodisplasia**

Definida por mutaciones en ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 o ZRSR2

- **SMD/LMA con anomalías genéticas recurrente**

Esta categoría se define por la detección de cariotipos complejos (≥ 3 anomalías cromosómicas clonales no relacionadas y en ausencia de otras recurrentes), del(5q)/t(5q)/add(5q), -7/del(7q), +8, del(12p)/t(12p)/add(12p), i(17q), -17/add(12p) o del(17p), del(20q) o anomalías clonales idic(X)(q13).

- **SMD/LMA sin otra especificación (SMD/LMA, NOS).**

Tabla 11. Clasificación SMD ICC 2022

Clasificación	Líneas displásicas	Citopenias	Citosis ^b	Blastos		Hallazgos citogenéticos ^c	Mutaciones
				SP	MO		
SMD con del(5q) [SMD-del5q]	≥1 ^a	≥1	Trombocitosis permitida	<2% ^d	<5%	5q- aislada o cualquier otra excepción de -7/7q-	Cualquiera, excepto multi-hit en <i>TP53</i> ^e
SMD con <i>SF3B1</i> mutado (SMD- <i>SF3B1</i>) ^b	≥1 ^a	≥1	0	<2%	<5%	Cualquier hallazgo a excepción de 5q-, -7/7q-, anorm3q26 o cariotipo complejo	<i>SF3B1</i> (≥10% VAF), excluye multi-hit en <i>TP53</i> ^e o <i>RUNX1</i>
SMD-NOS Sin displasia	0	≥1	0	<2% ^d	<5%	-7/7q- o cariotipo complejo	Cualquiera a excepción de <i>SF3B1</i> (≥10% VAF) o multi-hit en <i>TP53</i> ^e
SMD-NOS-DU con displasia en una línea	1	≥1	0	<2% ^d	<5%	Cualquier hallazgo a excepción de los criterios de SMD-del(5q)	Cualquier excepción de multi-hit en <i>TP53</i> y sin criterios de SMD- <i>SF3B1</i>
SMD-NOS-DM con displasia multilínea	≥2	≥1	0	<2% ^d	<5%	Cualquier hallazgo a excepción de los criterios de SMD-del(5q)	Cualquier excepción de multi-hit en <i>TP53</i> ^e y sin criterios de SMD- <i>SF3B1</i>
SMD con exceso de blastos (SMD-EB)	≥1 ^a	≥2	0	2 ^d -9% ^f	5-9% ^f	cualquier alteración citogenética	cualquiera a excepción de multi-hit en <i>TP53</i> ^e
SMD/LMA ^f	≥1 ^a	≥1	0	10-19%	10-19%	cualquier alteración citogenética a excepción de las definitivas de LMA ^g	Cualquiera a excepción de las asociadas a LMA ^g o <i>TP53</i>

a.: Aunque la displasia se suele observar como una característica típica, no es requerida.

b. Citosis: recuentos de glóbulos blancos sostenidos ≥ 13x10⁹/L, monocitosis (≥ 0,5x10⁹/L y > 10% del total de los leucocitos) o plaquetas ≥ 450x10⁹/L. La trombocitosis es permitida en al SMD-del(5q) o en cualquier subtipo con SMD con inv(3) o t(3;3).

c. Excluye los re-arreglos BCR::*ABL1* y cualquier otro reordenamiento asociado con las neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y genes de fusión tirosina-quinasas, aun en el contexto de citopenia.

d. Aunque el límite de 2% en SP lo reclasifica en SMD-EB, la presencia de 1% en SP confirmada en 2 ocasiones separadas también califica como SMD-EB.

e. Una actualización posterior menciona también *TP53* VAF > 10%

Categorías principales de la nueva clasificación-OMS 2022

Neoplasias mielodisplásicas

Neoplasias mielodisplásicas: Introducción

Neoplasias mielodisplásicas con anomalías genéticas definitorias

Neoplasia mielodisplásica con bajos blastos y delección 5q

Neoplasia mielodisplásica con bajo número de blastos y mutación SF3B1

Neoplasia mielodisplásica con inactivación bialélica de TP53

Neoplasias mielodisplásicas definidas morfológicamente

Neoplasia mielodisplásica con bajo número de blastos

Neoplasia mielodisplásica hipoplásica

Neoplasia mielodisplásica con aumento de blastos

Neoplasias mielodisplásicas de la infancia

Neoplasia mielodisplásica infantil con bajo número de blastos

Neoplasia mielodisplásica infantil con aumento de blastos



OMS 2016 vs OMS 2022

2016

MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)

MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)

MDS-RS-SLD

MDS-RS-MLD

MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)

MDS with excess blasts (MDS-EB)

MDS-EB-1

MDS-EB-2

MDS with isolated del(5q)

MDS, unclassifiable (MDS-U)

Refractory cytopenia of childhood (provisional)

	Blasts	Cytogenetics	Mutations
MDS with defining genetic abnormalities			
MDS with low blasts and isolated 5q deletion (MDS-5q)	<5% BM and <2% PB	5q deletion alone, or with 1 other abnormality other than monosomy 7 or 7q deletion	
MDS with low blasts and <i>SF3B1</i> mutation ^a (MDS- <i>SF3B1</i>)		Absence of 5q deletion, monosomy 7, or complex karyotype	<i>SF3B1</i>
MDS with biallelic <i>TP53</i> inactivation (MDS-bi <i>TP53</i>)	<20% BM and PB	Usually complex	Two or more <i>TP53</i> mutations, or 1 mutation with evidence of <i>TP53</i> copy number loss or cnLOH
MDS, morphologically defined			
MDS with low blasts (MDS-LB)	<5% BM and <2% PB		
MDS, hypoplastic ^b (MDS-h)			
MDS with increased blasts (MDS-IB)			
MDS-IB1	5–9% BM or 2–4% PB		
MDS-IB2	10–19% BM or 5–19% PB or Auer rods		
MDS with fibrosis (MDS-f)	5–19% BM; 2–19% PB		

	Blasts
Childhood MDS with low blasts	<5% BM; <2% PB
Hypocellular	
Not otherwise specified	
Childhood MDS with increased blasts	5–19% BM; 2–19% PB



OMS 2016 vs ICC 2022

Table 1 Myelodysplastic syndrome and MDS/AML entities*

MDS with mutated <i>SF3B1</i> (MDS- <i>SF3B1</i>)
MDS with del(5q) (MDS-del5q)
MDS not otherwise specified (MDS-NOS)
MDS-NOS, without dysplasia
MDS-NOS, with single lineage dysplasia (MDS-NOS-SLD)
MDS-NOS, with multilineage dysplasia (MDS-NOS-MLD)
MDS with excess blasts (MDS-EB)
MDS with mutated <i>TP53</i> (MDS- <i>TP53</i>)
MDS/AML
MDS/AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities
MDS/AML with myelodysplasia-related gene mutations
MDS/AML not otherwise specified
MDS/AML with mutated <i>TP53</i>

Table 4 Refractory cytopenia of childhood and pediatric myelodysplastic syndromes

	Dysplastic line-ages	Cytopenia	Blasts	Cytogenetics	Mutations
Refractory cytopenia of Childhood (RCC)	≥ 1*	≥ 1	<5% BM <2% PB	Any**	Any
MDS, NOS	0-3	0-3***	<5% BM <2% PB	Any** or MDS defining if no dysplasia or cytopenia	Any
MDS with excess blasts (MDS-EB)	0-3	0-3	5-19% BM 2-19% PB, or Auer rods	Any**	Any, except <i>NPM1</i> , bi-allelic <i>CEPBA</i> or multi-hit <i>TP53</i>

MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)

MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)

MDS-RS-SLD

MDS-RS-MLD

MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)

MDS with excess blasts (MDS-EB)

MDS-EB-1

MDS-EB-2

MDS with isolated del(5q)

MDS, unclassifiable (MDS-U) **X**

Refractory cytopenia of childhood (provisional)





Genética





Genetic Testing in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes

Valentina Nardi, MD, Robert P. Hasserjian, MD*

- Firma de 5 genes de mal pronóstico independiente de Cariotipo: TP53, EZH2, ETV6, RUNX1, ASXL1, SRSF2.
- Sin embargo pueden estar presentes en individuos sanos adultos mayores (CHIP), no son Dx de MDS.
- Parece que todas empeoran el pronóstico en MDS (excepto SF3B1).

Frequency and impact of identified genetic mutations in myelodysplastic syndrome (MDS). 5q-: interstitial deletion of long arm of chromosome 5, OS: overall survival, alloSCT: allogeneic stem cell transplant, BM: bone marrow, CMML: chronic myelomonocytic leukemia, AZA: azacitidine. Data from references [25,43,72–73,76–83].

Gene mutation	Prognostic impact	Estimated frequency in MDS	Additional findings
SF3B1	Favorable	20–35%	Frequently seen in MDS with ringed sideroblasts, occurrence with JAK2, MPL, or CALR mutations is associated with thrombocytosis
TP53	Poor	8% (found in 20% of 5q-)	Decreased response to lenalidomide in 5q-, poor outcome post alloSCT, associated with complex karyotype, higher BM blasts, and thrombocytopenia
EZH2	Poor	5%	Identifies lower risk MDS with aggressive course
ETV6	Poor	2–3%	
RUNX1	Poor	9–10%	
ASXL1	Poor	15% (found in 40% of CMML)	
NRAS	Poor	4–8%	
DNMT3A	Poor	10–15%	Poor outcome post alloSCT
SRSF2	Poor	12%	Occurrence with TET2 mutation is associated with monocytosis
PTPN11	Poor	1%	
U2AF1	Poor	7–10%	
TET2	Unclear	20–30%	Improved response to AZA, poor outcome post alloSCT, occurrence with SRSF2 mutation is associated with monocytosis



ANORMALIDADES EN CARIOTIPO

del (5q)

- Megacariocitos pequeños hipolobulados, curso indolente

Monosomia del 7

del (7q)

Trisomia 8

del (20q)

del (17p)

- Celulas pseudo-Pelger-Huët

del Tp53

- alto riesgo de transformación a leucemia



CITOMETRIA DE FLUJO

Changes in various blood and bone marrow cell compartments detected by FCM in MDS patients

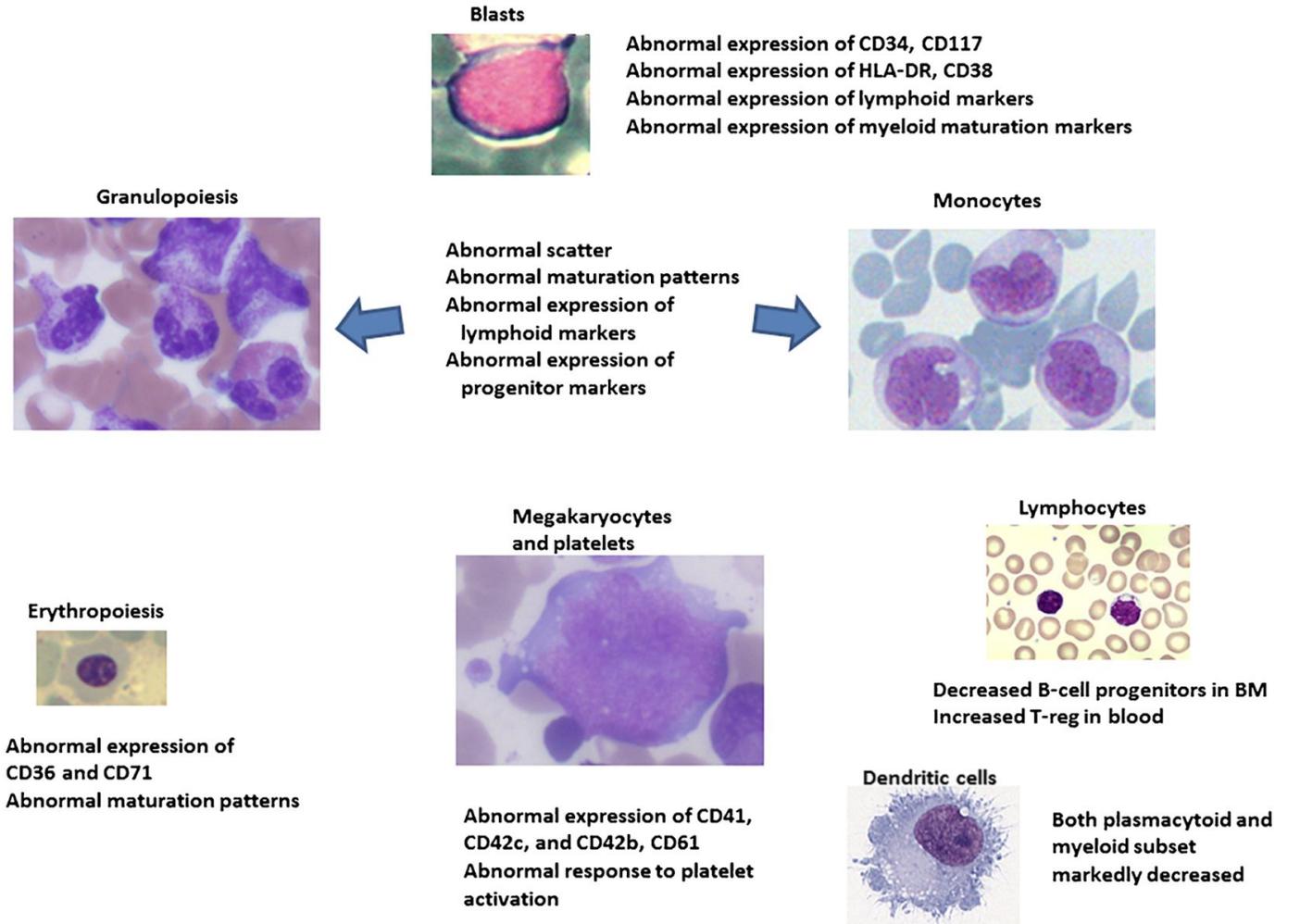
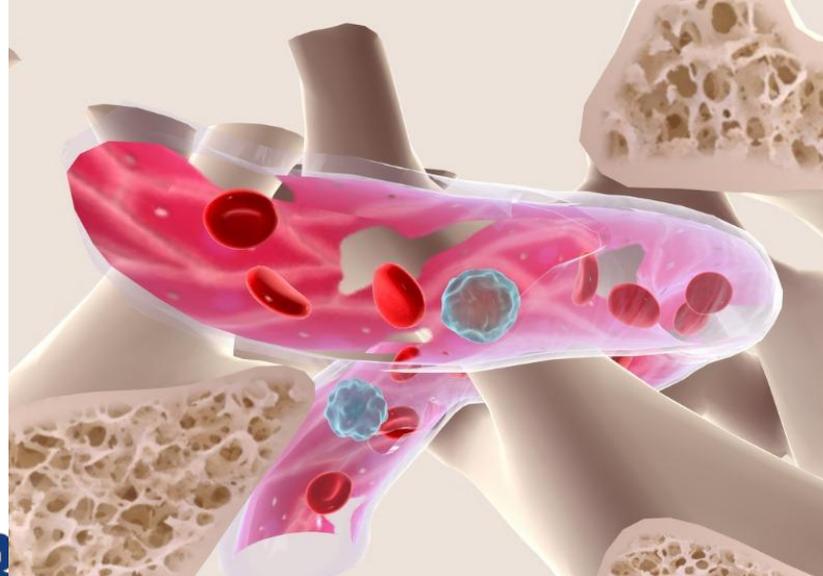


Fig. 1 Changes in various blood and bone marrow cell compartments detected by FCM in MDS patients



Pronóstico

El Sistema Pronóstico Internacional (IPSS) discrimina grupos de riesgo para supervivencia y evolución leucémica teniendo en cuenta el porcentaje de blastos en médula ósea, el cariotipo y las citopenias periféricas.





Calculadora disponible



MDS is a blood cancer

[Learn More >](#)

[Donate](#)

[ABOUT US](#) - [UNDERSTANDING MDS](#) - [FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS](#) - [FOR VISITORS & PATIENTS](#) - [AML](#) - [CONTACT US](#)

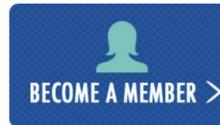
Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for Myelodysplastic Syndromes Risk Assessment Calculator

Basic Calculator

Developed by the International Working Group for the Prognosis of MDS (IWG-PM) under the aegis of the MDS Foundation, Inc.

When entering values into the calculator, note the units given in parentheses. Also note that the usual ranges, given for orientation, are in brackets. These are not normal ranges.

Variables (units) [usual range]	Value
Hemoglobin (g/dL) [4-20] A possible conversion for Hb values: 10 g/dL= 6.2 mmol/L, 8 g/dL= 5.0 mmol/L	<input type="text"/>
Absolute Neutrophil Count (x10⁹/L) [0-15]	<input type="text"/>
Platelets (x10⁹/L) [0-2000]	<input type="text"/>
Bone Marrow Blasts (percent) [0-30]	<input type="text"/>
Cytogenetic Category	



Variables (units) [usual range] **Value**

Hemoglobin (g/dL) [4-20]

A possible conversion for Hb values:
10 g/dL= 6.2 mmol/L, 8 g/dL= 5.0 mmol/L

Absolute Neutrophil Count (x10⁹/L) [0-15]

Platelets (x10⁹/L) [0-2000]

Bone Marrow Blasts (percent) [0-30]

Cytogenetic Category

Very Good Good Intermediate Poor Very Poor

IPSS-R SCORE

IPSS-R CATEGORY

-

-

[> Calculate](#)

Age-adjusted calculation of risk (IPSS-RA):

(only for survival estimation)

Age Years

IPSS-R SCORE
(including age)

IPSS-R CATEGORY
(including age)

-

-

[> Calculate](#)

[> Reset Calculator](#)



<https://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator/>

Sistema Pronóstico Internacional Revisado (IPSS-R)							
Variable	Puntos a sumar						
	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Citogenética	Muy buena		Buena		Intermedia	Pobre	Muy pobre
Blastos en médula ósea	Menos de un 2%		3 ó 4 %		Entre 5 y 10%	Más de un 10%	
Nivel de hemoglobina (en gramos por decilitro)	Más de 10		Menos de 10 y más de 8	Menos de 8			
Cantidad de plaquetas por microlitro de sangre	Más de 100.000	Entre 50.000 y 100.000	Menos de 50.000				
Cantidad de neutrófilos por microlitro de sangre	Más de 800	Menos de 800					

Cytogenetic prognostic subgroups	Cytogenetic abnormalities
Very good	-Y, del(11q)
Good	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double including del(5q)
Intermediate	del(7q), +8, +19, i(17q), any other single or double independent clones
Poor	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double including -7/del(7q), Complex: 3 abnormalities
Very poor	Complex: >3 abnormalities



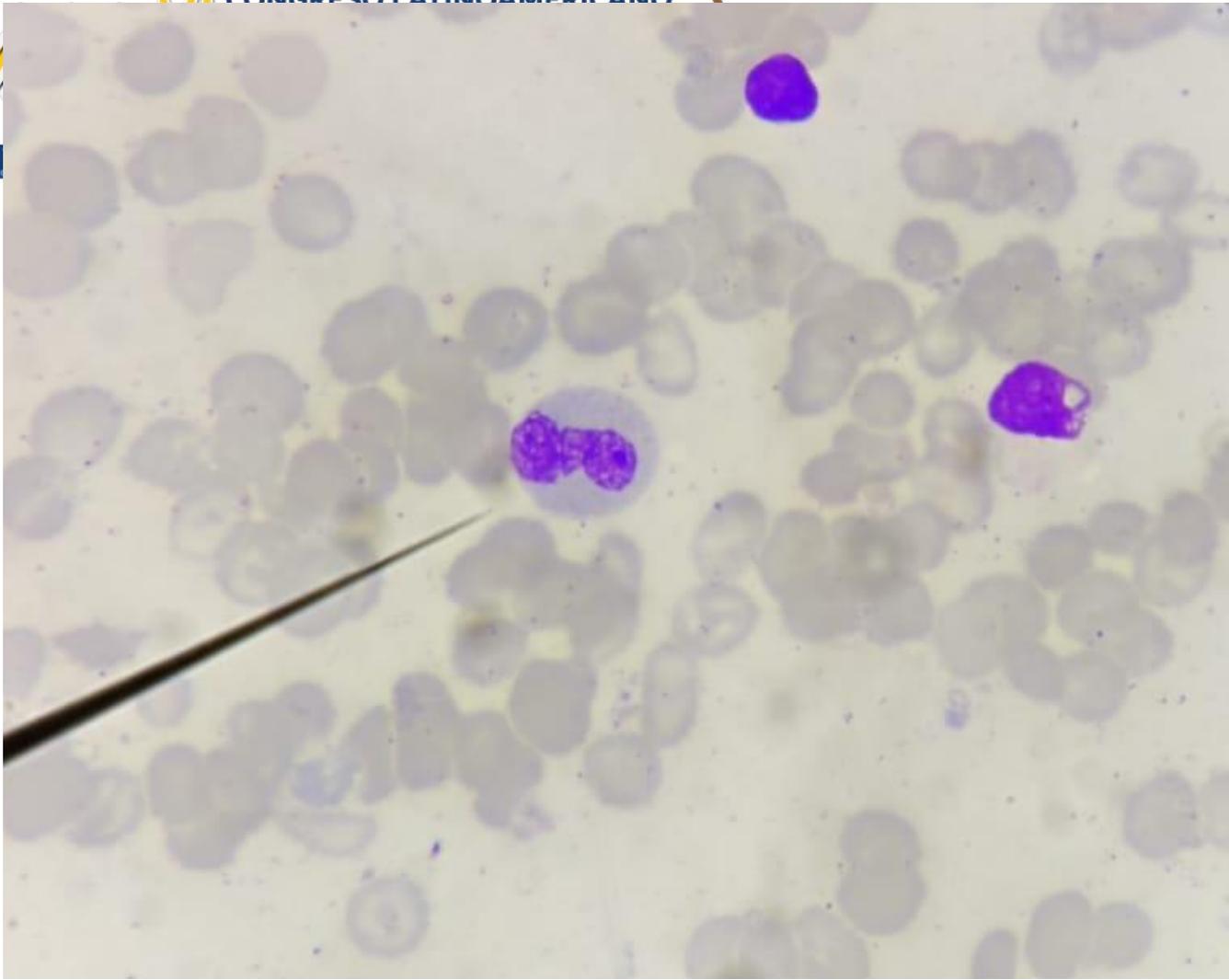
Grupos pronósticos del Sistema Pronóstico Internacional Revisado (IPSS-R)			
Grupo	Puntos totales	Mediana de supervivencia en años (sin recibir tratamiento)	Mediana de años hasta que 1 de cada 4 pacientes en este grupo desarrollen una leucemia aguda (sin recibir tratamiento)
- Riesgo muy bajo	Menos de 1.5	8.8	No se ha alcanzado
- Riesgo bajo	Más de 1.5 y menos de 3	5.5	10.8
- Riesgo intermedio	Más de 3 y menos de 4.5	3	3.2
- Riesgo alto	Más de 4.5 y menos de 6	1.6	1.4
- Riesgo muy alto	Más de 6	0.8	0.7





Reto de identificación...



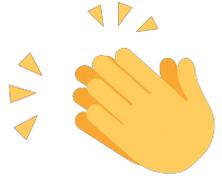


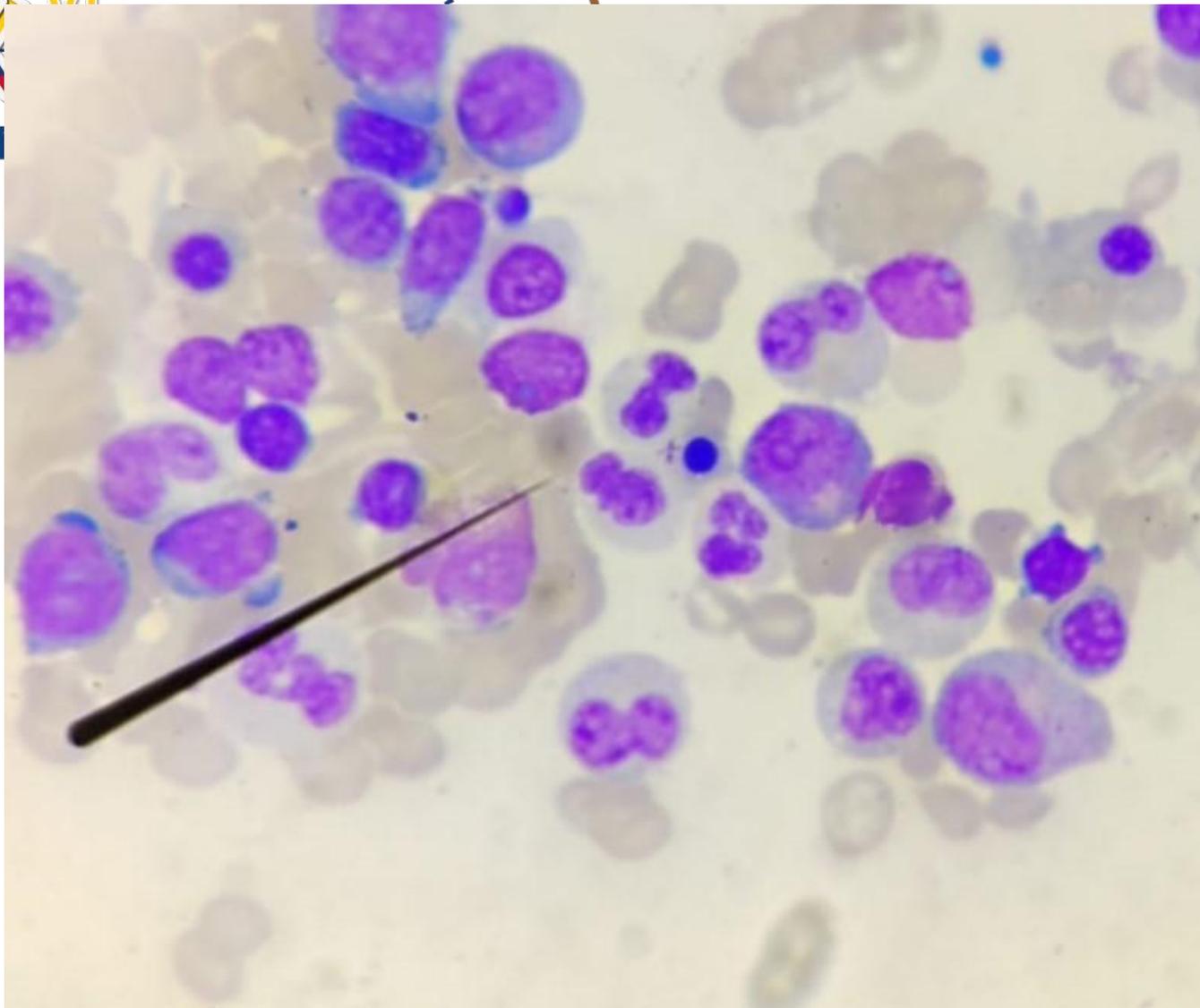
Monocito

Neutrófilo

Segmentado hipogranular

Normoblasto ortocromático





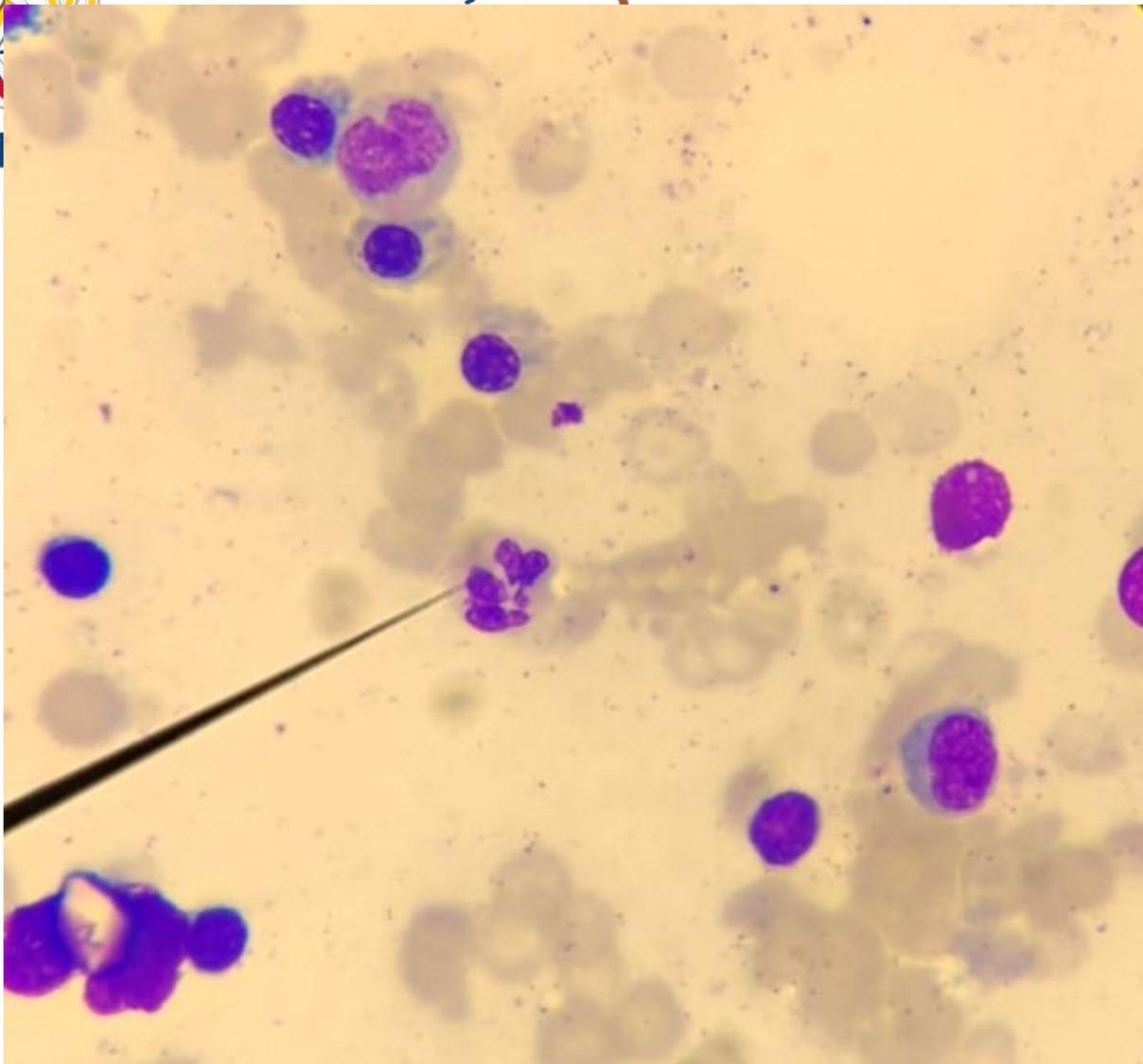
Neutrófilo

Normoblasto con puentes nucleares

Normoblasto normal

Neutrófilo hipogranular





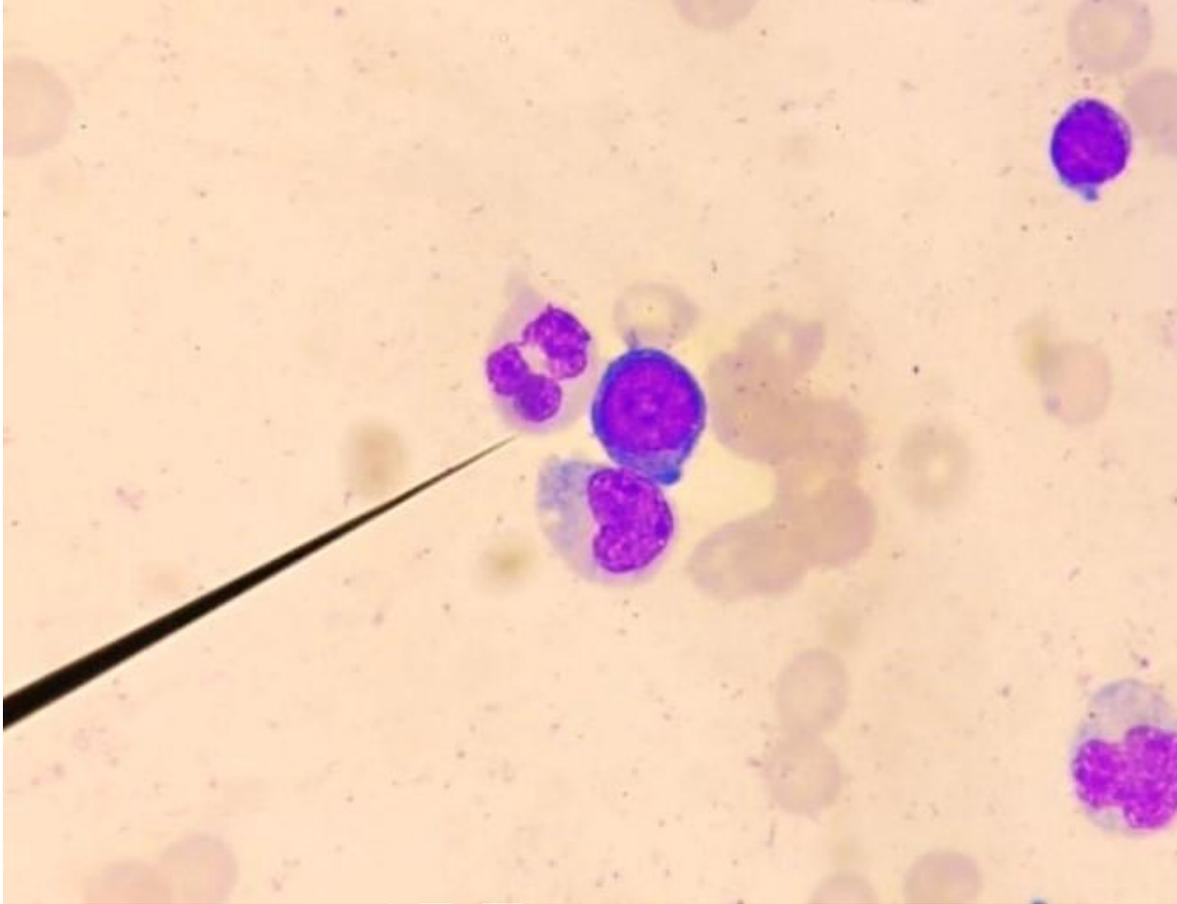
Monocito

Neutrófilo

Segmentado
hipogranular

Normoblasto
ortocromático



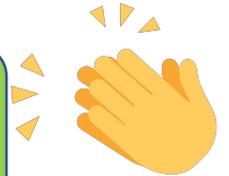


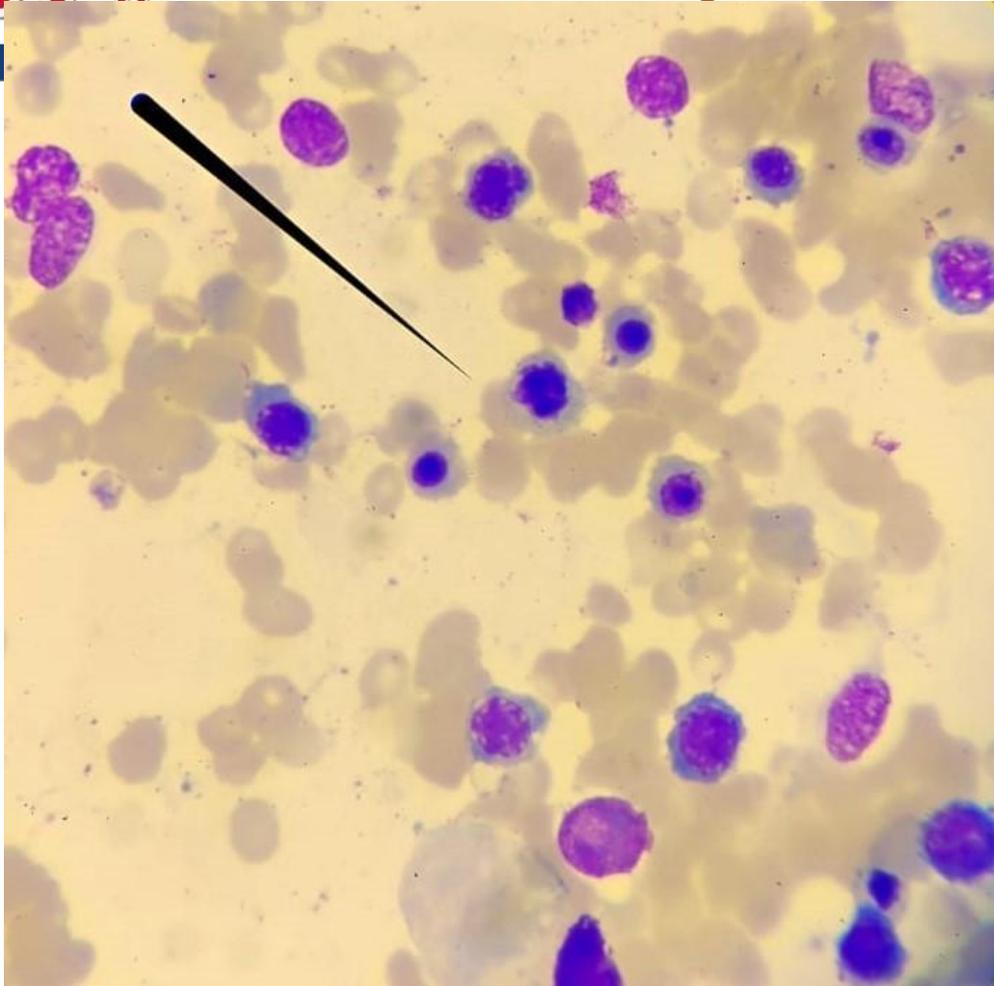
Monocito

Neutrófilo

Segmentado hipogranular

Segmentado hipogranular con puente





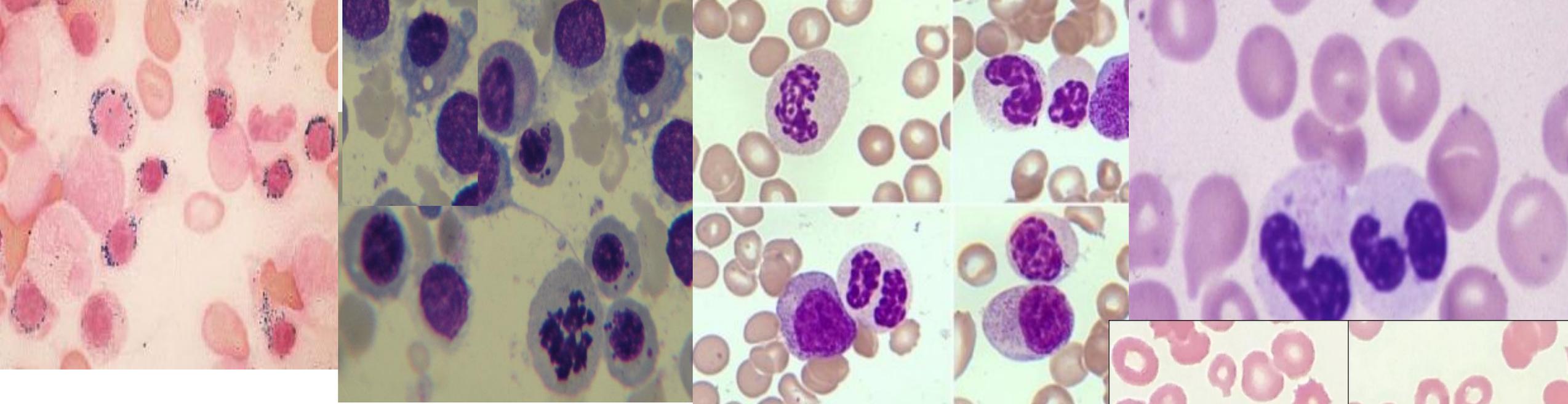
Monocito

Neutrófilo

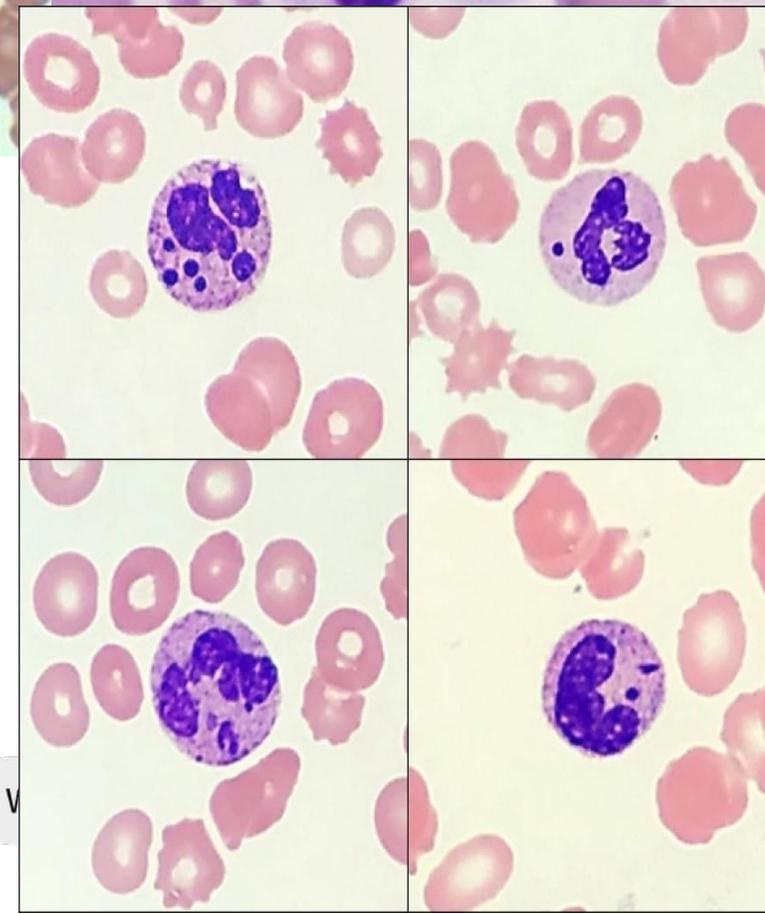
Segmentado
hipogranular

Normoblasto con
irregularidades
nucleares





Neoplasias mielodisplásicas y neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas



COLABIOCLI
Confederación Latinoamericana
de Bioquímica Clínica



Colegio Nacional de Bacteriología

Caso clínico

Paciente femenina de 66 años de edad contadora que consulta por malestar general; adinamia progresiva en los últimos 6 meses, hiporexia y pérdida de peso de 4kg en dos meses, antecedente de HTA controlada, diabetes tipo II controlado con hipoglicemiantes orales; perfil gineco-obstétrico G3P3A0. Menopausia a los 42 años manejada con suplencia hormonal por 10 años, al examen físico se encuentra paciente pálida, sin síndrome tumoral, taquicárdica, sin signos de sangrado, no presenta edema.

El hemograma reporta:

LEUCOCITOS	3.2	$10^3/\text{mm}^3$
NEUTRÓFILOS	32	%
LINFOCITOS	45	%
MONOCITOS	5	%
EOSINÓFILOS	2	%
BLASTOS	15	%
BASOFILOS	1	%
HEMOGLOBINA	8.4	g/dl
HEMATOCRITO	25	%
HCM	30	pg
CHCM	33	g/dl
RDW	13	%
VCM	88	fl
PLAQUETAS	80	$10^3/\text{mm}^3$
ERITROCITOS	2.8	$10^6/\text{mm}^3$



Se realiza un estudio molecular y citogenético que confirma el diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico que reporta en el estudio medular 15% de blastos con presencia de cuerpos de Auer. El estudio citogenético reportó monosomía del 7 y trisomía del 8.

Según los hallazgos del hemograma se podría pensar en un síndrome mielodisplásico de tipo:

- a. Anemia refractaria /con bajo conteo de blastos
- b. Anemia sideroblástica/con bajo conteo de blastos con la mutación SF3B1
- c. Anemia refractaria con exceso de blastos tipo I/con bajo conteo de blastos
- d. Anemia refractaria con exceso de blastos tipo II/con alto conteo de blastos
- e. Síndrome mielodisplásico con alteración del TP53 bialélica



MORFOLOGÍA – MIELOGRAMA CASO No. 1

Paciente femenina de 54 años, procedente y residente en Bogotá, casada, 3 hijos, abogada refiere paciente síntomas generales de aproximadamente 6 meses de evolución consistente en astenia, adinamia, cefalea ocasional, “cansancio” valorada por medicina interna con evidencia de anemia leve inician suplencia con fumarato ferroso y ácido fólico, paciente sin respuesta, derivan a valoración por hematología, paciente refiere persistencia de síntomas, dentro de los antecedentes refiere ser fumadora de 1/2 paquete de cigarrillo desde los 20 años, ingesta de “valeriana y melatonina” para dormir, colecistectomía, y padre con cáncer de páncreas. Niega otros de importancia, hemograma de control con bicitopenia, dado por anemia y leucopenia, se indica estudios generales.

Estudios carenciales, serologías infecciosas, frotis de sangre periférica. Posteriormente por hallazgos de morfología anormal, se considera estudios de médula ósea completos. Algunos datos del cuadro hemático: Leucocitos: $3.00 \times 10^9 / \mu\text{L}$ Hemoglobina: 10.3 g/dL Plaquetas: $193 \times 10^9 / \mu\text{L}$



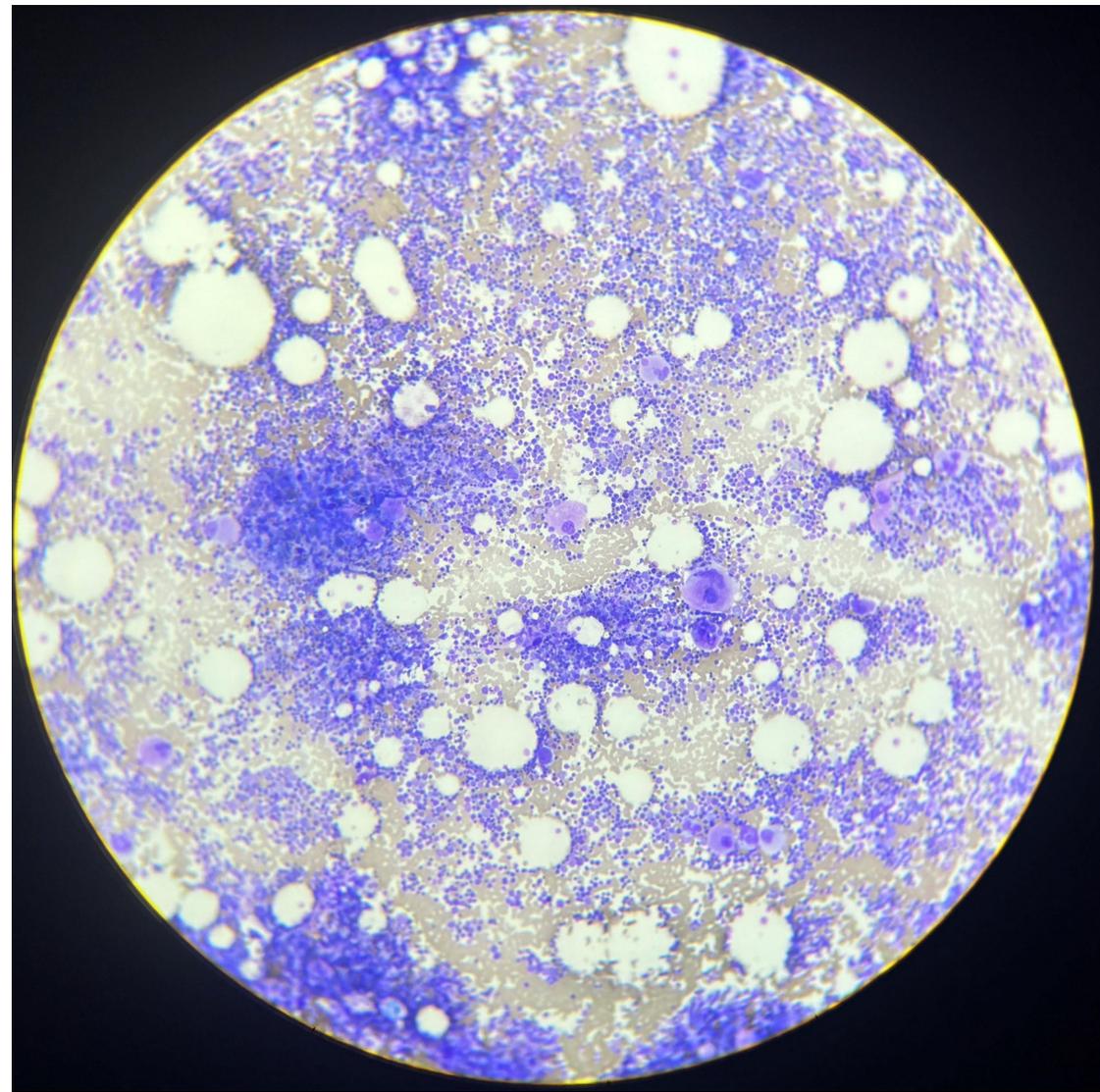
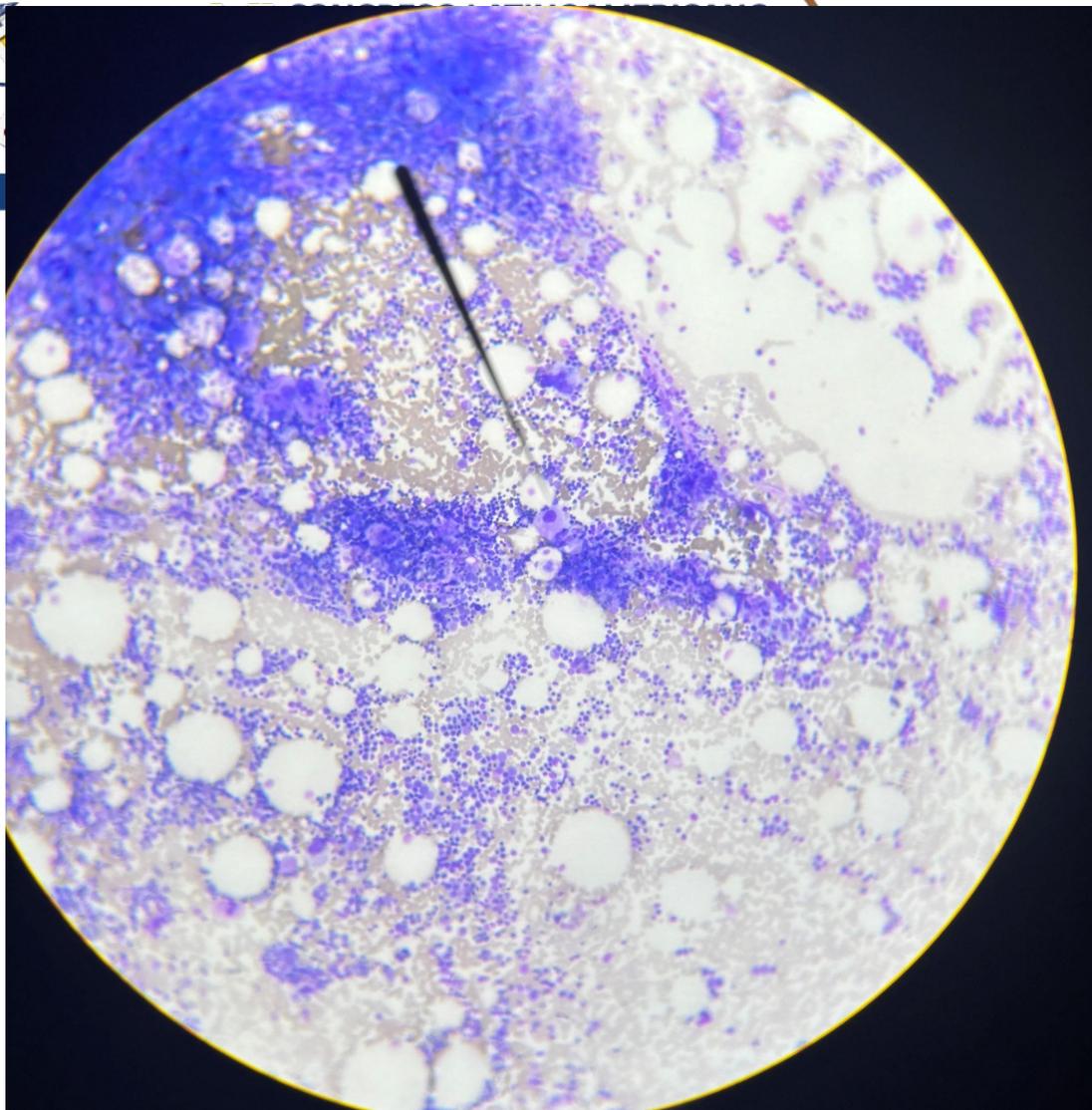
ARQUITECTURA MEDULAR: CONSERVADA
CELULARIDAD: HIPERCELULAR

CELULAS	PROMEDIO	RESULTADO	CELULAS	PROMEDIO	RESULTADO
Granulocitos seg.	10-30	33.3	Linfocitos	5-20	6.3
Cayados	10-15	18.6	Monocitos	0-2	
Metamielocitos	2-15	1	Cel. Plasmáticas	0-2	
Mielocitos	2-10		Cel. Histiocíticas	0-1	4
Promielocitos	1-5	6.3	Blast. Linfoides tipo	0-1	
Mieloblastos	0-3		Blastos a clasificar	0-1	
Basófilos	0-1		C. Roja nucleada	20-25	29.6
Eosinófilos	0-5	1.3	Línea blanca/Línea roja	/	



- SERIE MEGACARIOCÍTICA: Aumentados productores, algunos hipolobulados
- SERIE GRANULOCÍTICA: Presente con marcados cambios disgranulopoyéticos del 72.3% (segmentados hipogranulares, pseudo Pelger Huet, proyecciones nucleares)
- SERIE ERITROIDE: Presente con cambios megaloblásticos / megaloblastoides y diseritropoyéticos del 24.6% (puentes de cromatina, citoplasmas deshilachados y aumento de mitosis)
- SERIE LINFOPLASMOCITARIA: Presente madura
- DEPÓSITOS DE HIERRO: Aumentado con 28% de sideroblastos en anillo.





COLABIOCLI
Confederación Latinoamericana
de Bioquímica Clínica



Colegio Nacional de Bacteriología

www.congresocolabiocli.com





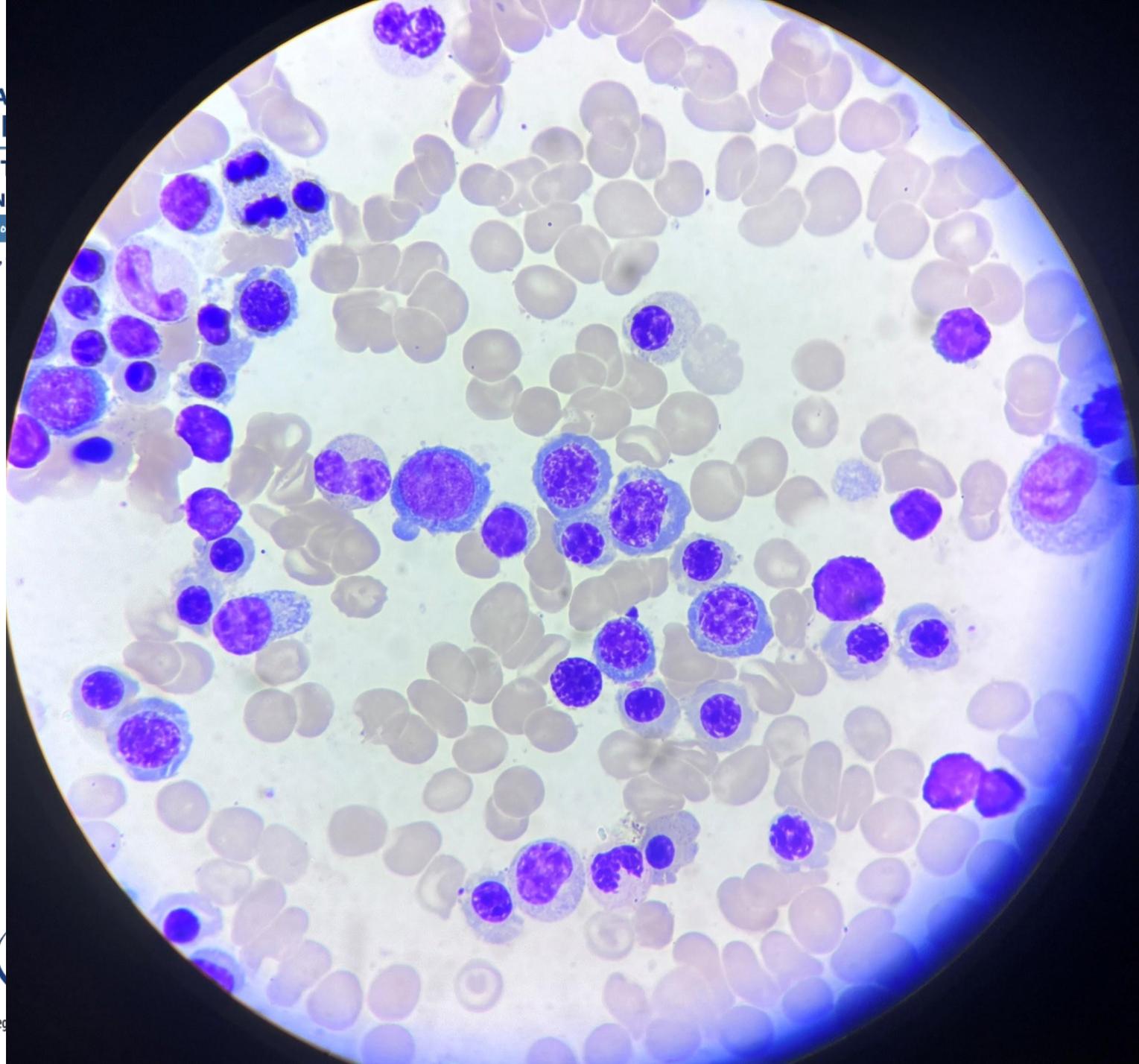
VI CONGRESO LATINOAMERICANO
DE BIOQUÍMICA CLÍNICA



CONGRESO INTERNACIONAL
DEL COLEGIO NACIONAL DE BIOQUÍMICOS

El riesgo

Cartagena,

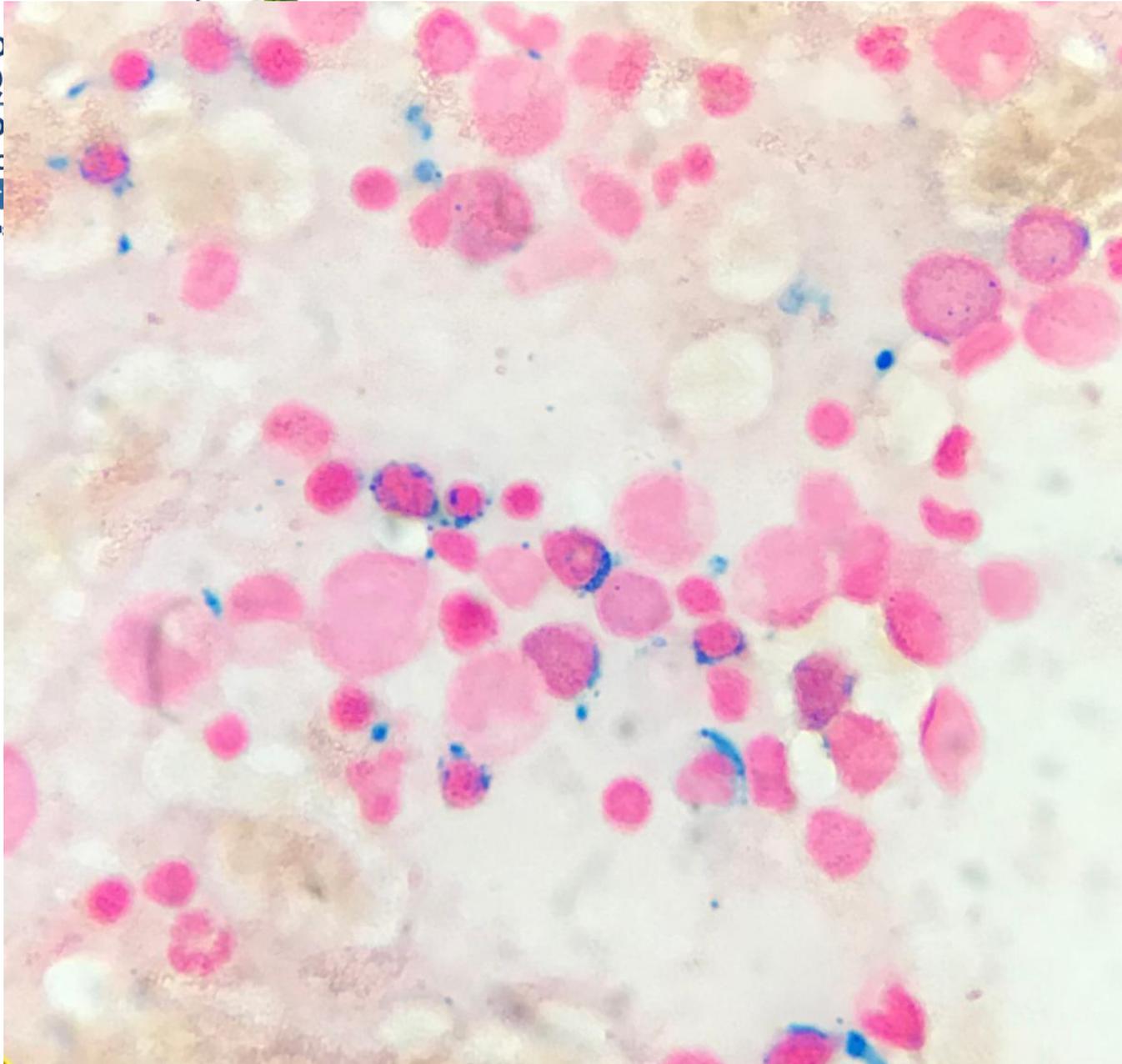


COLABIOCLI
Confederación Latinoamericana
de Bioquímica Clínica

Coleg

cli.com





MORFOLOGÍA – MIELOGRAMA

CASO No. 2

Paciente femenina de 46 años, procedente y residente en Bogotá, separada, no hijos, cajera en un restaurante. Paciente con historia de anemia de varios años de evolución en manejo con hierro oral indicado por endocrinología, en el momento con fumarato ferroso, porque el sulfato no es tolerado, la paciente niega pérdidas ginecológicas y de otro tipo.

Antecedentes: hipotiroidismo, diabetes ahora controlada, niega otros, alerg: niega, tox: niega, qx: cx colecistectomía en 2021, hemorroides, hernia umbilical, manejo de retinopatía con láser, osteosíntesis mano izq. fam: madre diabetes tipo 1, padre cardiópata. Fcos, lvt 150 sitagliptina, empaglifocina, fumarato ferroso.

Paraclínicos: +19/10/2023: leu: 4820; neu: 2730; lin: 1670; hb: 8,25; hct;24,8; plaq: 713000; vcm: 56,5; hcm: 18,8; rdw: 16,4%

Por persistencia de síntomas y de alteración hematológica, se indica estudios de médula ósea.



Arquitectura: Conservada
 Celularidad: Marcadamente hipercelular

Blastos:	0,6	%	Promielocitos:	1,6	%	Neutrófilos y Precursores	63,3	%
Linfocitos:	4,6	%	Monocitos:	3,6	%	Eosinófilos:	0	%
Plasmocitos:	2,6	%	Mastocitos:	1	%	Eritroide:	18,3	%

SERIE MEGACARIOCÍTICA: Aumentada, marcados cambios dismegacariopoyéticos con megacariocitos pequeños e hipolobulados

SERIE ERITROIDE: Ligeros cambios diseritropoyéticos

SERIE MIELOIDE: 0,6 % de blastos sin bastones de Auer y formas maduras con moderados cambios disgranulopoyéticos

SERIE LINFOPLASMOCITARIA: Madura, 2,6 % de plasmocitos

DEPÓSITOS DE HIERRO: No valorables en material examinado





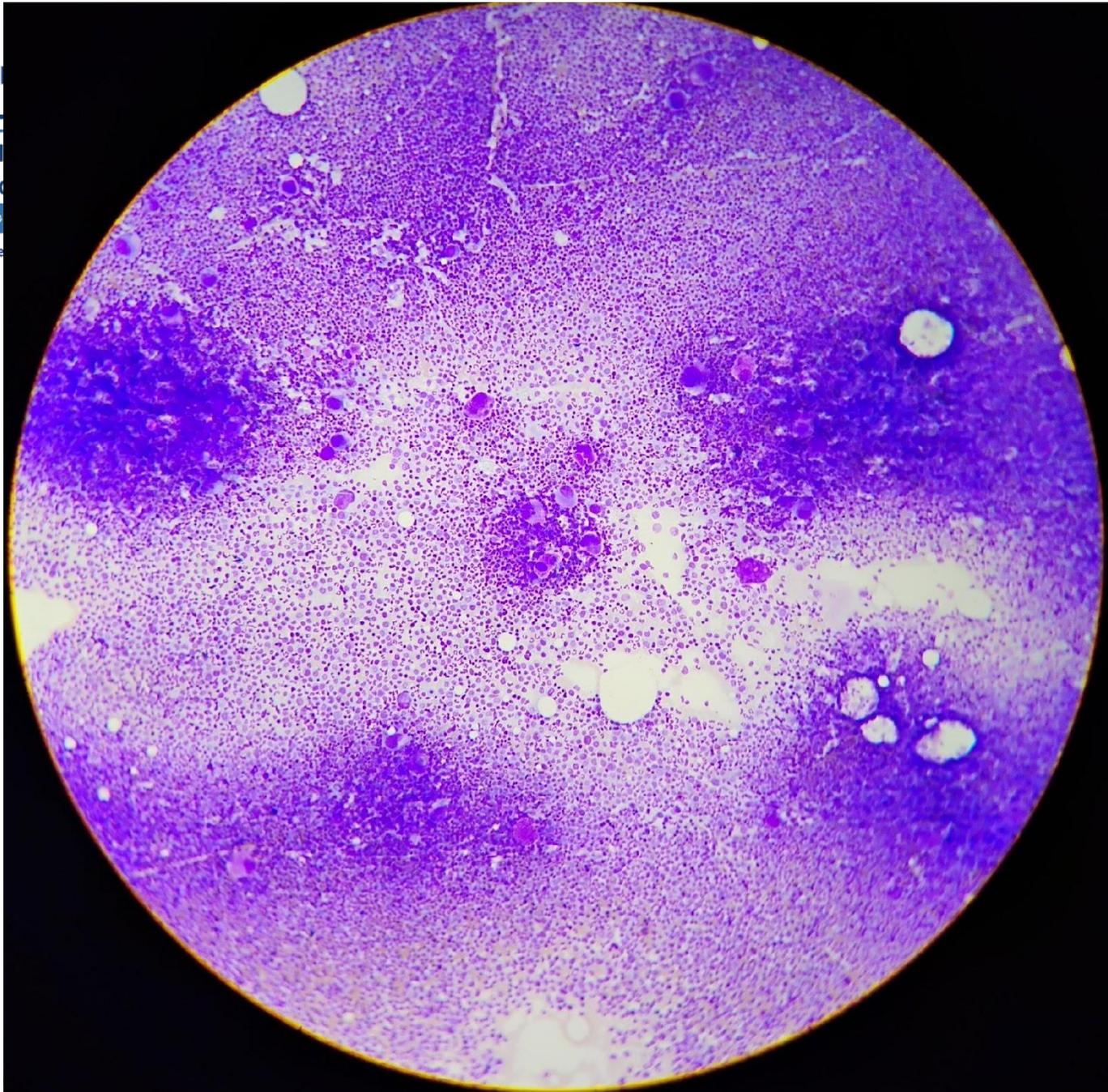
VI CONGRESO
DE BIOQUÍMICA



CONGRESO
COLEGIO NACIONAL

El río

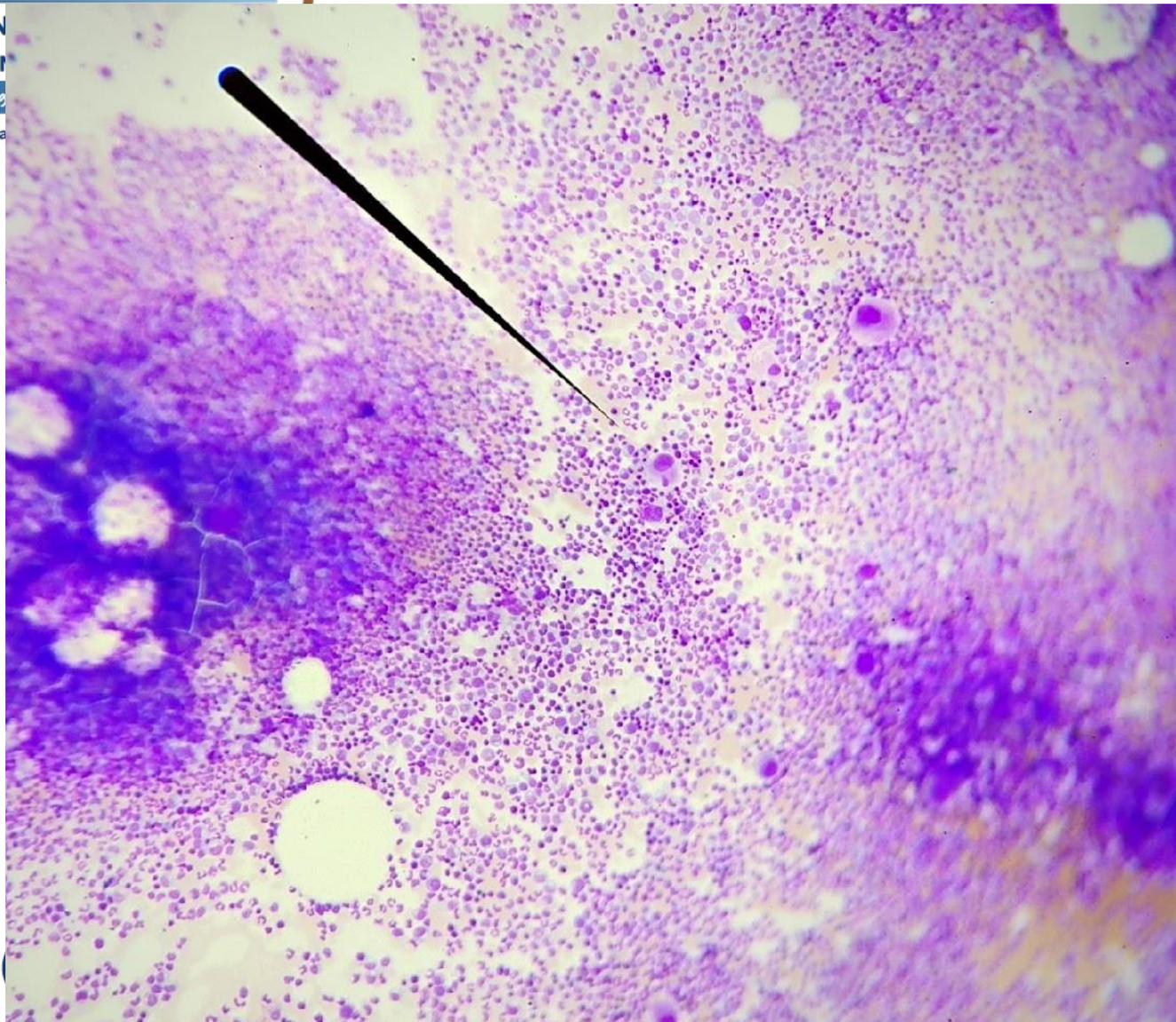
Cartage



COLABIOCLI
Confederación Latinoamericana
de Bioquímica Clínica

gresocolabiocli.com







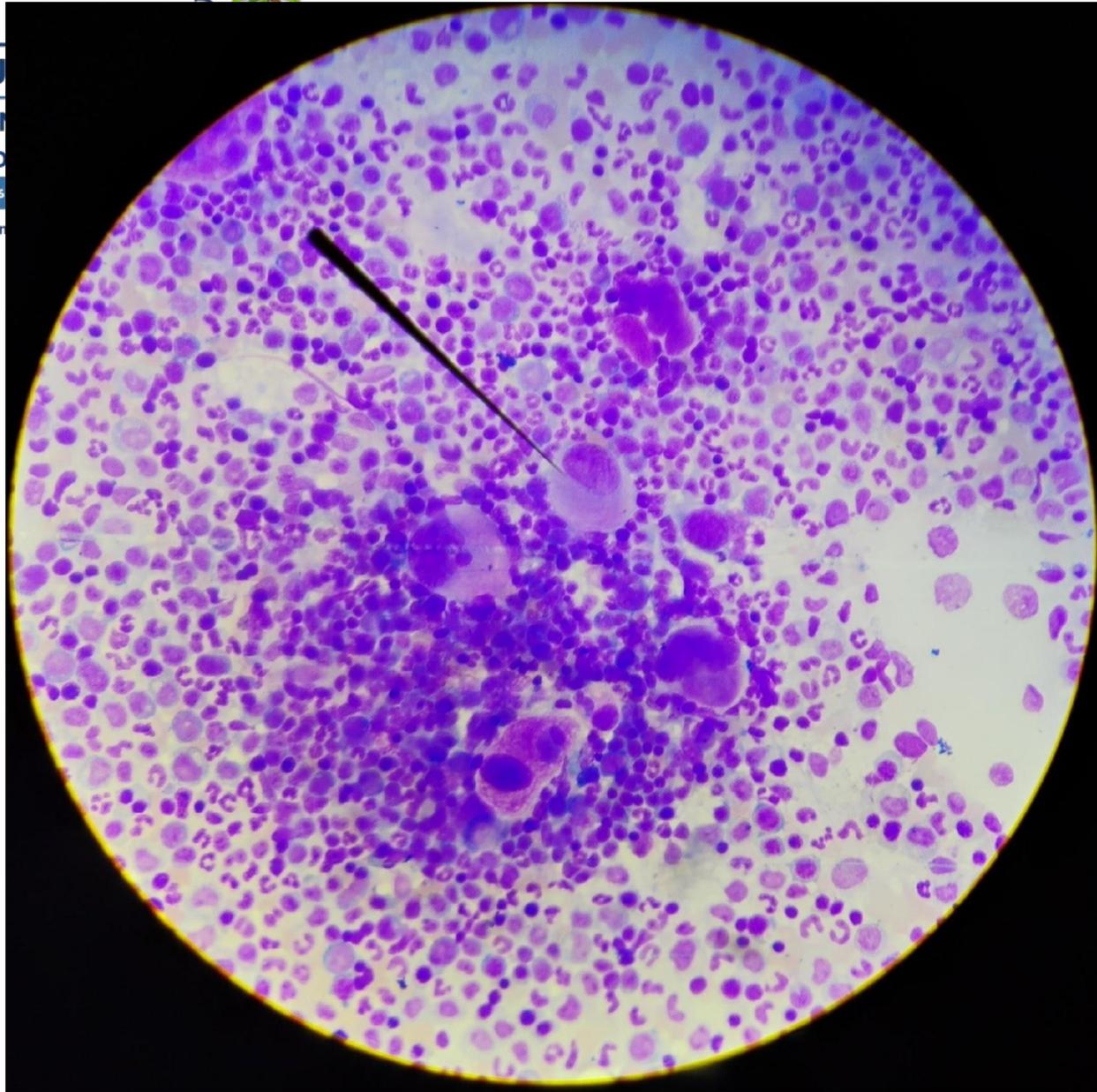
XXVI CONGRESO LATINOAMERICANO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA



CONGRESO INTERNACIONAL DEL COLEGIO NACIONAL DE BACTERIOLOGÍA

¡El riesgo está en el diagnóstico!

Cartagena

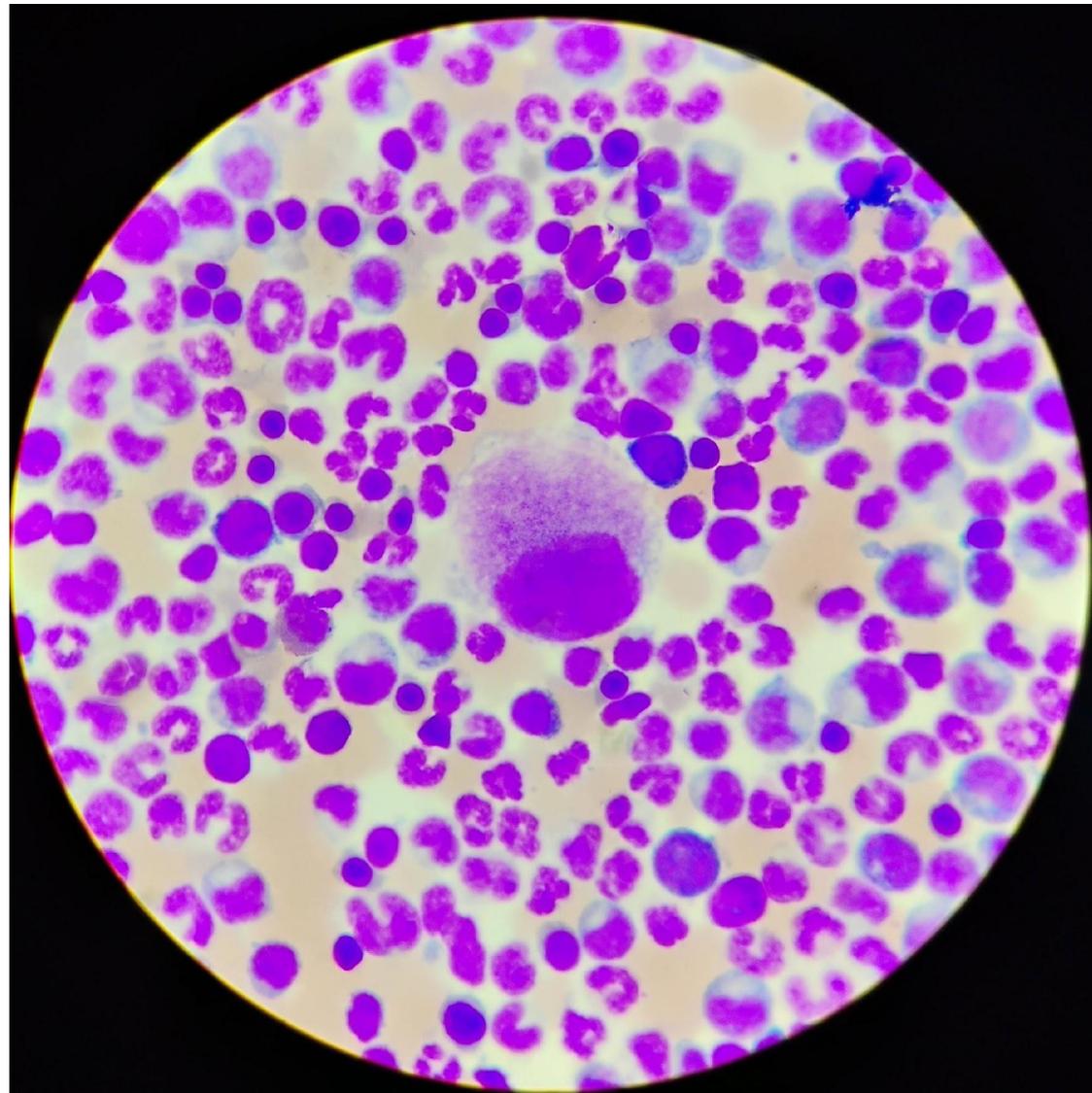
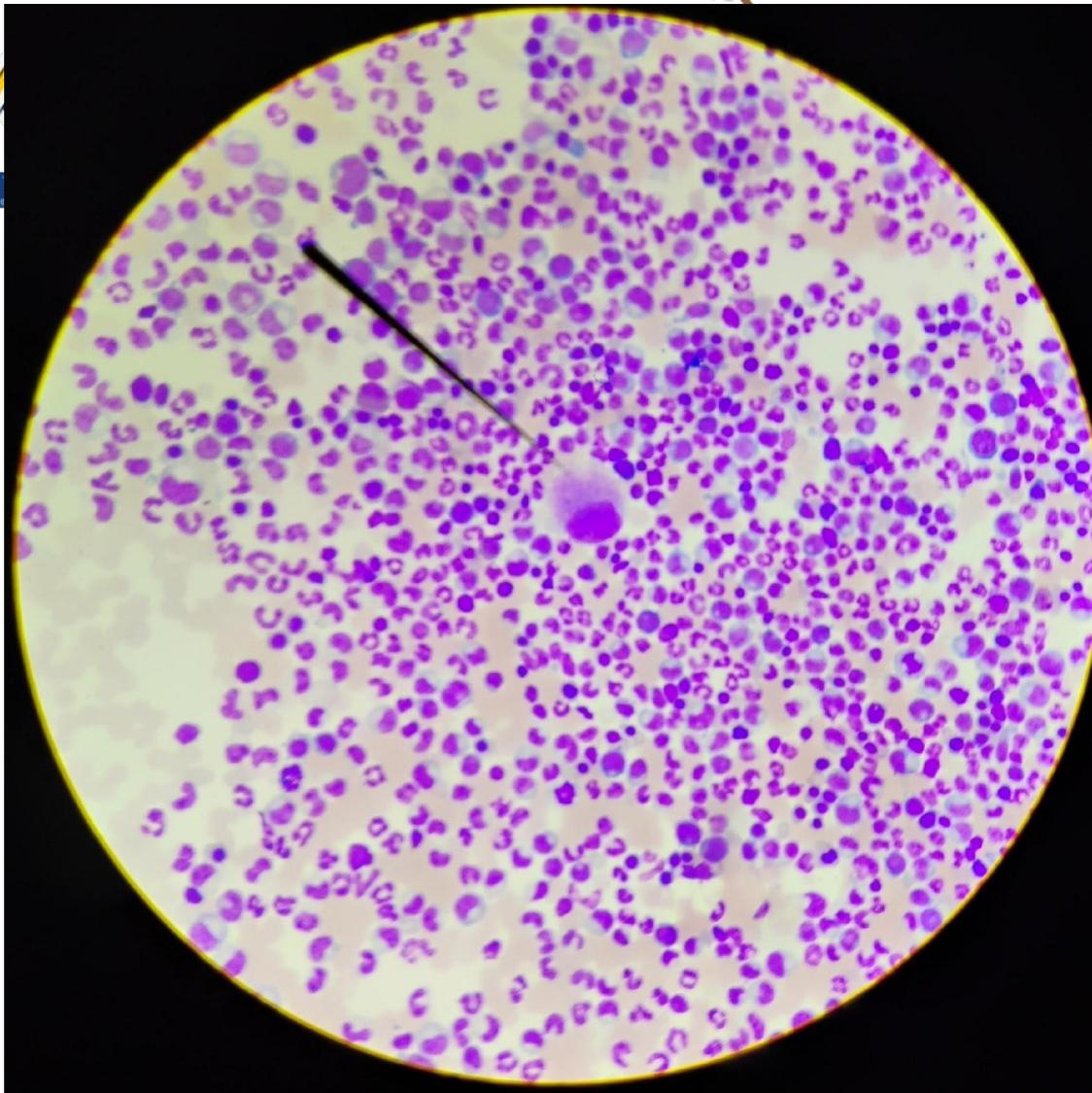


COLABIOCLI
Confederación Latinoamericana
de Bioquímica Clínica

Colegio Nacional de Bacteriología

www.congresocolabiocli.com





COLABIOCLI
Confederación Latinoamericana
de Bioquímica Clínica



Colegio Nacional de Bacteriología

www.congresocolabiocli.com





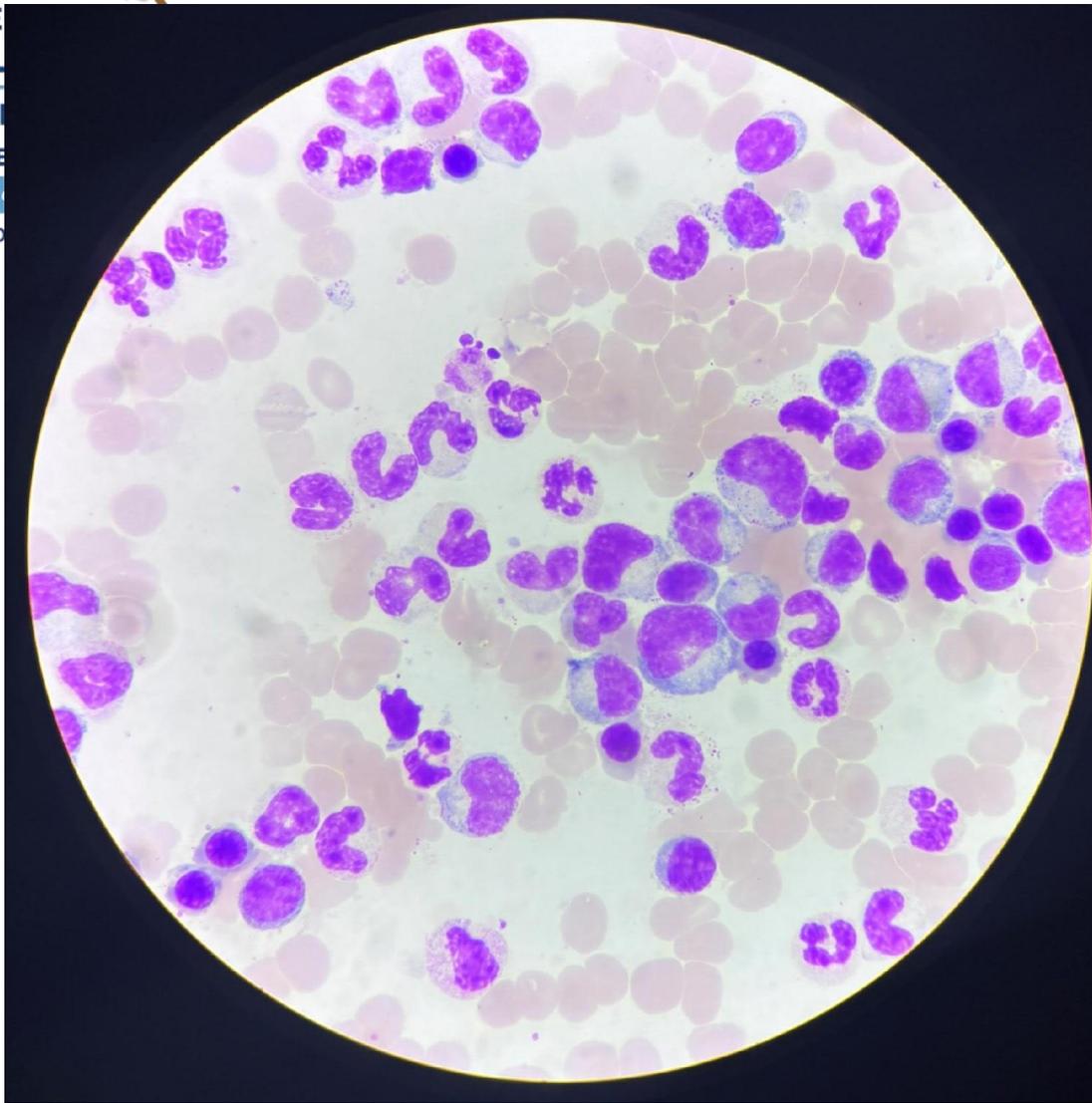
VI CONGRESO LATINOAMERICANO
DE BIOQUÍMICA CLÍNICA



CONGRESO INTERNACIONAL
COLEGIO NACIONAL DE BACTERIOLOGÍA

El riesgo es que te quiten

Cartagena, Colombia 3 al 6 de Octubre



COLABIOCLI
Confederación Latinoamericana
de Bioquímica Clínica



Colegio Nacional de Bacteriología

www.congresocolabiocli.com



MORFOLOGÍA – MIELOGRAMA CASO No. 3

Paciente masculino de 54 años, procedente y residente en área rural de San Gil, unión libre, 8 hijos, agricultor, paciente refiere astenia, adinamia, disnea de medianos a pequeños esfuerzos, visto por medicina interna quien considera dado el antecedente de exposición a polvo de caña puede estar en relación a neumonitis crónica tipo enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) interpretada como bagazosis, indica estudios generales con evidencia incidental de anemia de volúmenes normales, leucopenia leve, y trombocitopenia, tac de tórax sin evidencia de lesiones a este nivel, decide estudios generales, siendo serologías infecciosas negativas, ácido fólico normal y vitamina B12 >2000. inicia manejo con sulfato ferroso y remiten a valoración por hematología, paciente logra valoración 3 meses posterior, aumento de síntomas, profundización de la anemia, se decide toma de estudios de médula ósea.

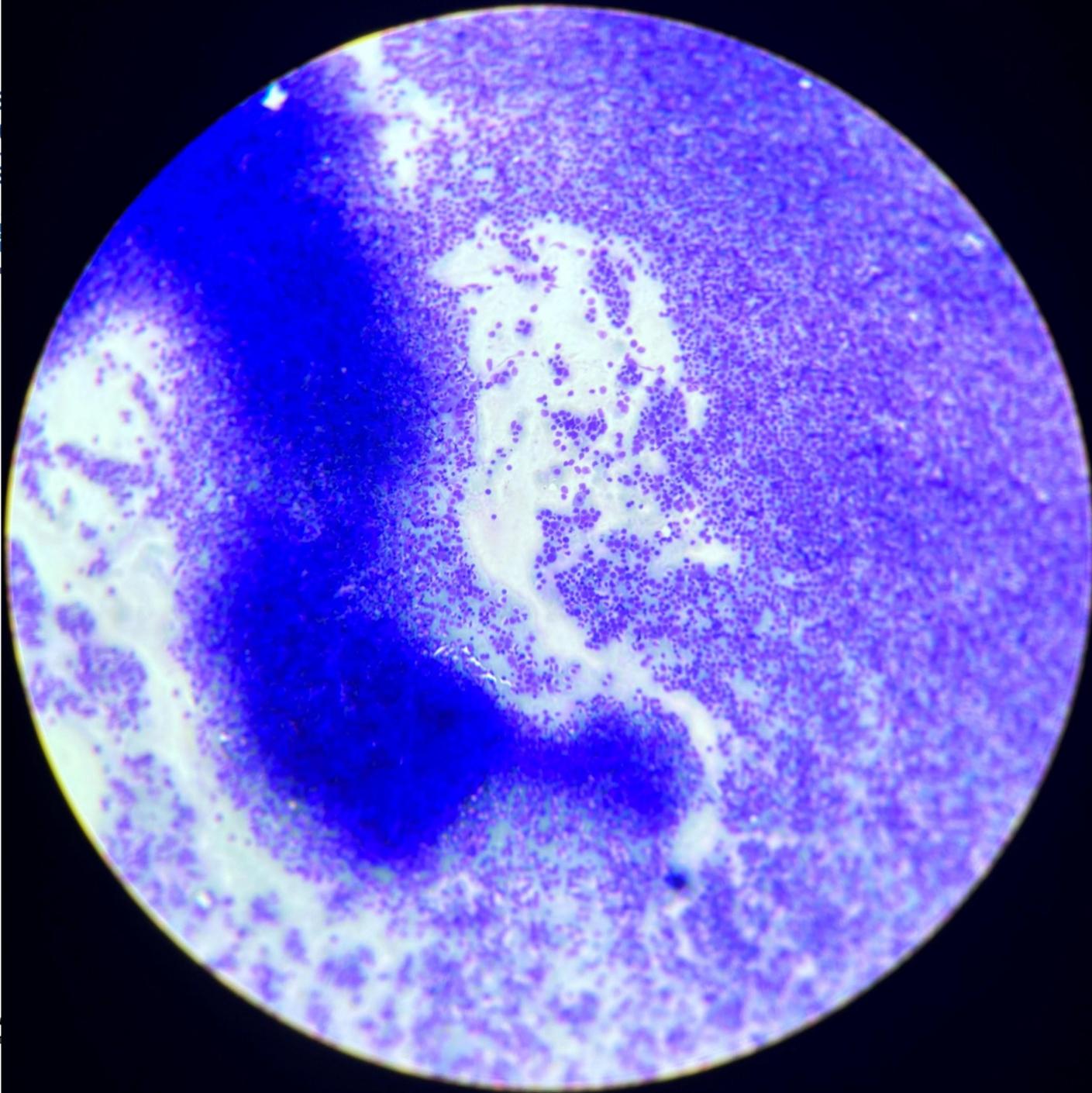


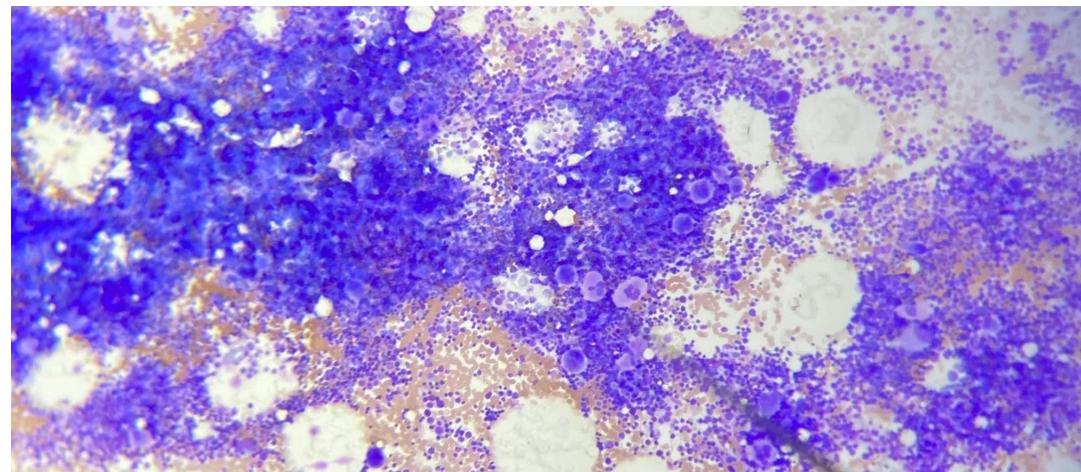
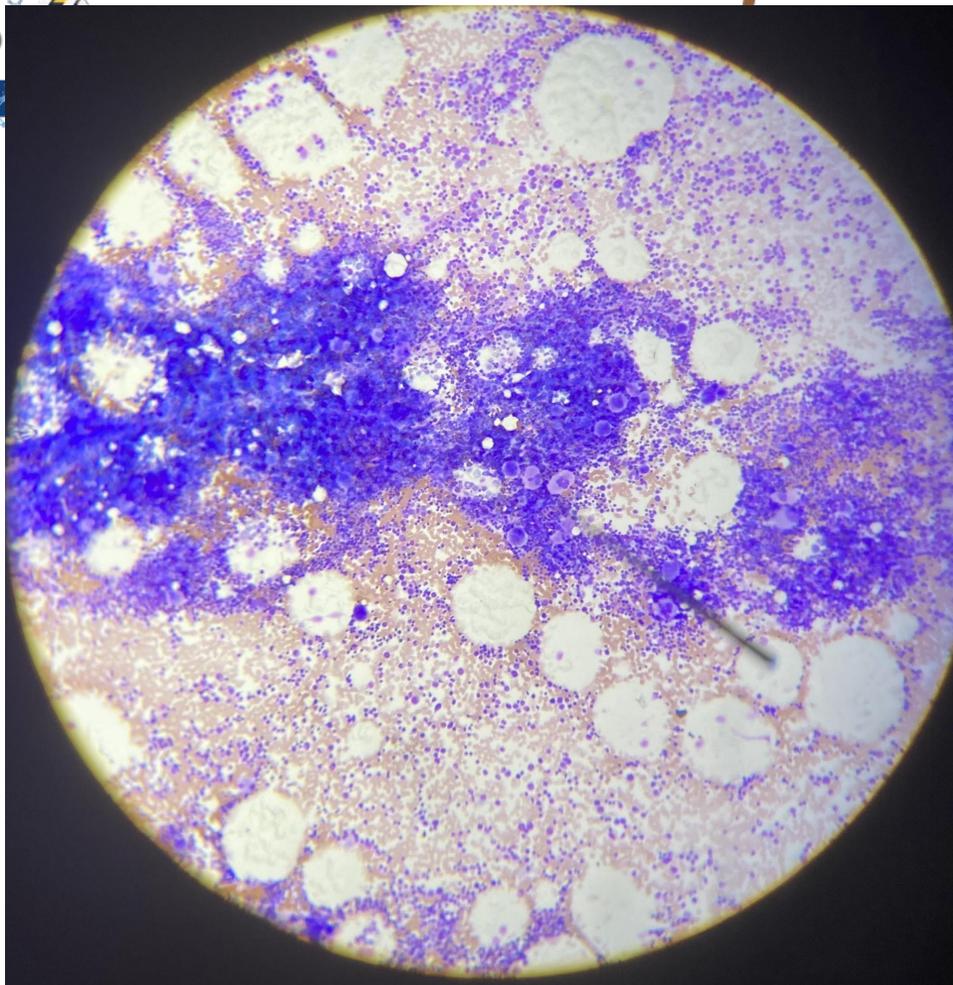
ARQUITECTURA MEDULAR: PERDIDA
 CELULARIDAD: MARCADAMENTE HIPERCELULAR

CELULAS	PROMEDIO	RESULTADO	CELULAS	PROMEDIO	RESULTADO
Granulocitos seg.	10-30	7,3	Linfocitos	5-20	1,3
Cayados	10-15	2	Monocitos	0-2	1
Metamielocitos	2-15	1	Cel. Plasmáticas	0-2	
Mielocitos	2-10	2	Cel. Histiocíticas	0-1	
Promielocitos	1-5	4	Blast. Linfoides tipo	0-1	
Mieloblastos	0-3	4	Blastos a clasificar	0-1	
Basófilos	0-1		C. Roja nucleada	20-25	78,3
Eosinófilos	0-5		Línea mieoide/Línea roja	/	0,2/1

- SERIE MEGACARIOCÍTICA: Aumentados, la mayoría micromegacariocitos anidados
- SERIE ERITROIDE: Aumentada, marcada diseritropoyesis del 30% (irregularidades nucleares, punteado basófilo y cuerpos Pappenheimer)
- SERIE MIELOIDE: Presente con cambios displásicos 70% (hipogranulares)
- SERIE LINFOPLASMOCITARIA: Disminuida
- DEPÓSITOS DE HIERRO: Presente aumentado sin sideroblastos









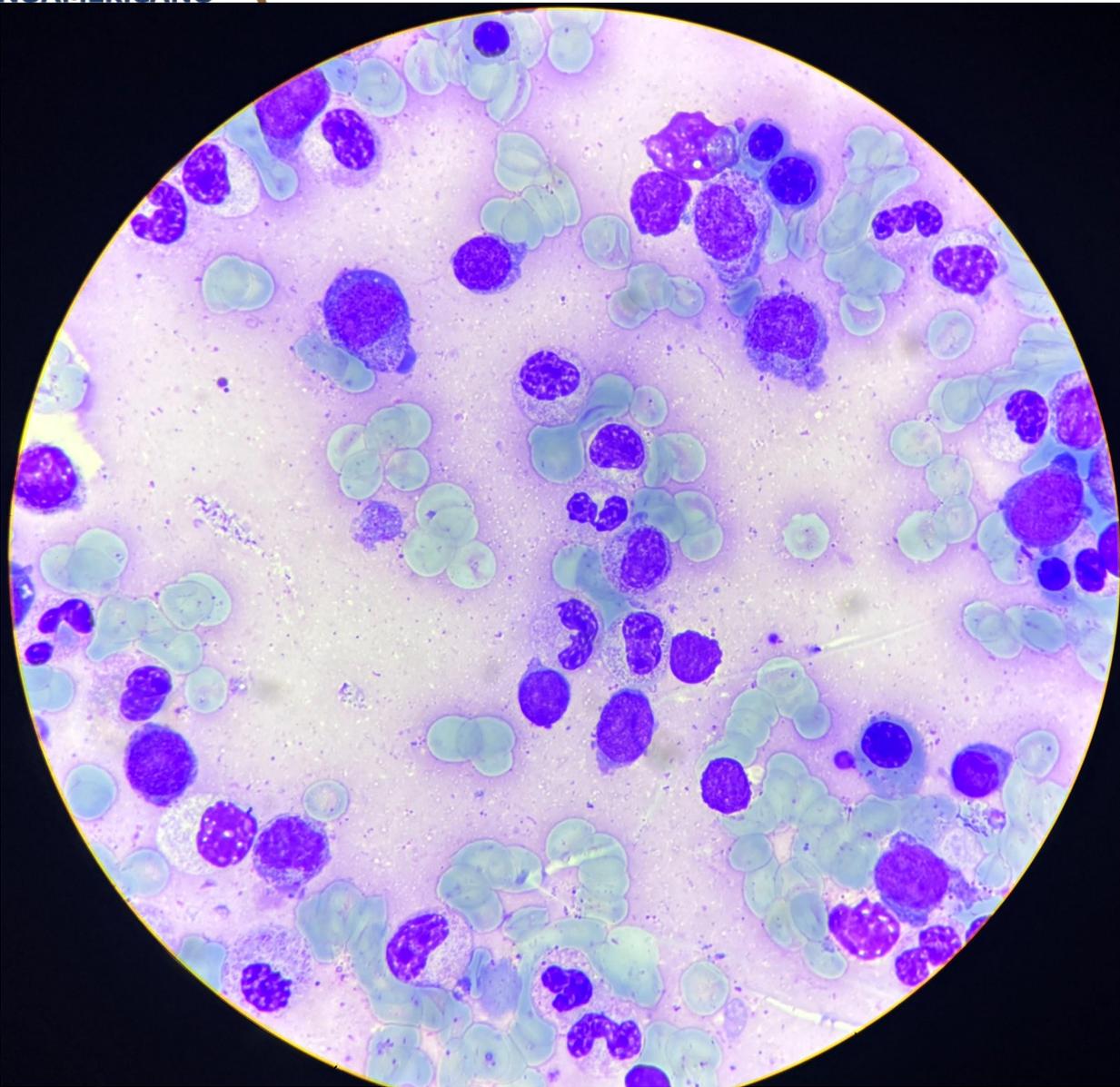
VI CONGRESO LATINOAMERICANO
DE BIOQUIMIA



CONGRESO INTERNACIONAL
COLEGIO NACIONAL

El riesgo es

Cartagena, Col



COLABIOCLI
Confederación Latinoamericana
de Bioquímica Clínica



Colegio Nacional de Bacteriología

congresocolabiocli.com





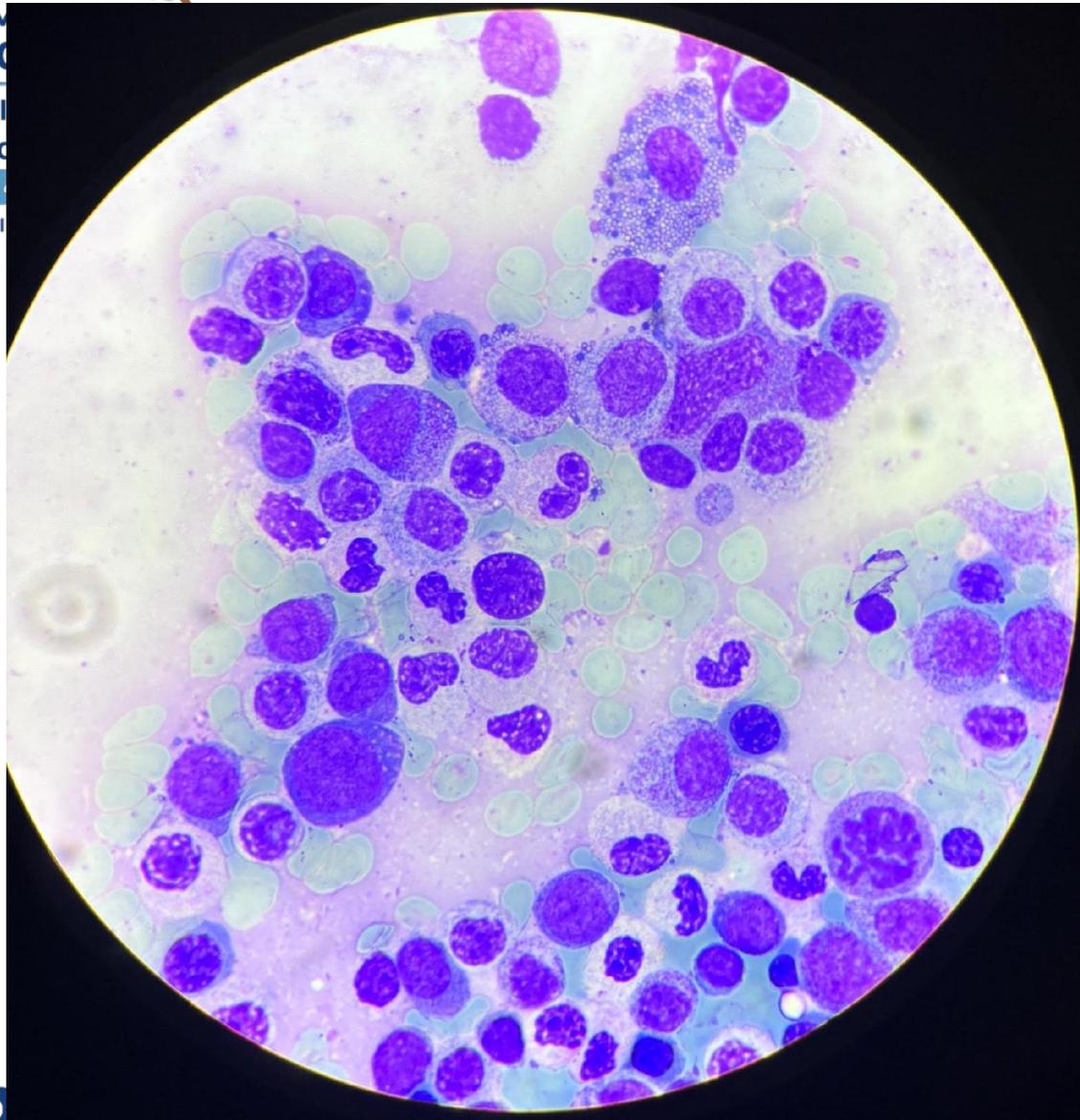
XXVI CONGRESO LATINOAMERICANO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA



CONGRESO INTERNACIONAL DEL COLEGIO NACIONAL DE BACTERIOLOGÍA

El riesgo es que te

Cartagena, Colombia 3 al



COLABIOCLI
Confederación Latinoamericana
de Bioquímica Clínica



Colegio Nacional de Bacteriología

www.congresocolabiocli.com



MORFOLOGÍA – MIELOGRAMA CASO No. 4

- Paciente masculino de 59 años, procedente y residente en Girardot, casado, 3 hijos, almacenista de kola sol. paciente en manejo por medicina interna, seguimiento por cardiopatía que requiere de uso de marcapasos, dentro de los estudios generales con evidencia de citopenias, las cuales se han profundizado a través del tiempo. remiten por tal motivo, paciente ahora manifiesta astenia, adinamia, pérdida de peso y diaforesis nocturna, refiere paciente mayor a la usual dado que vive en área con temperaturas elevada.
- Antecedentes: cardiopatía, síncope neuro cardiogénico, manejo con marcapasos, hipotiroidismo, alerg: niega, tox: niega, qx: pterigion, lipoma, marcapasos, fam: madre hta, tíos con cáncer. hermano con leucemia. fcos: lvt 50.
- paraclínicos: ++28/03/2023: leu: 3520; neu: 1440; lin: 1580; hb: 12.6; hct: 37.2; plaq: 196000; tsh: 27 ++05/05/2023: tsh: 17.9; leu: 3410; neu: 1980; lin: 980; hb: 13.7; hct: 43.5; plaq: 218000; vdrl: nr; vih: negativo ++29/06/2023: esp: normal; ácido fólico: 14.4; leu: 3580; neu: 2300; lin: 930; hb: 13.4; hct: 41.5; plaq: 207000; tsh: 4.7; vit b12: 383 ++11/07/2024: leu: 1180; neu: 860; lin: 160; hb: 7.3; hct: 21,4; plaq: 21000; esp: anormal, células inmaduras, se indica estudios de médula ósea con la sospecha de posible leucemia aguda.

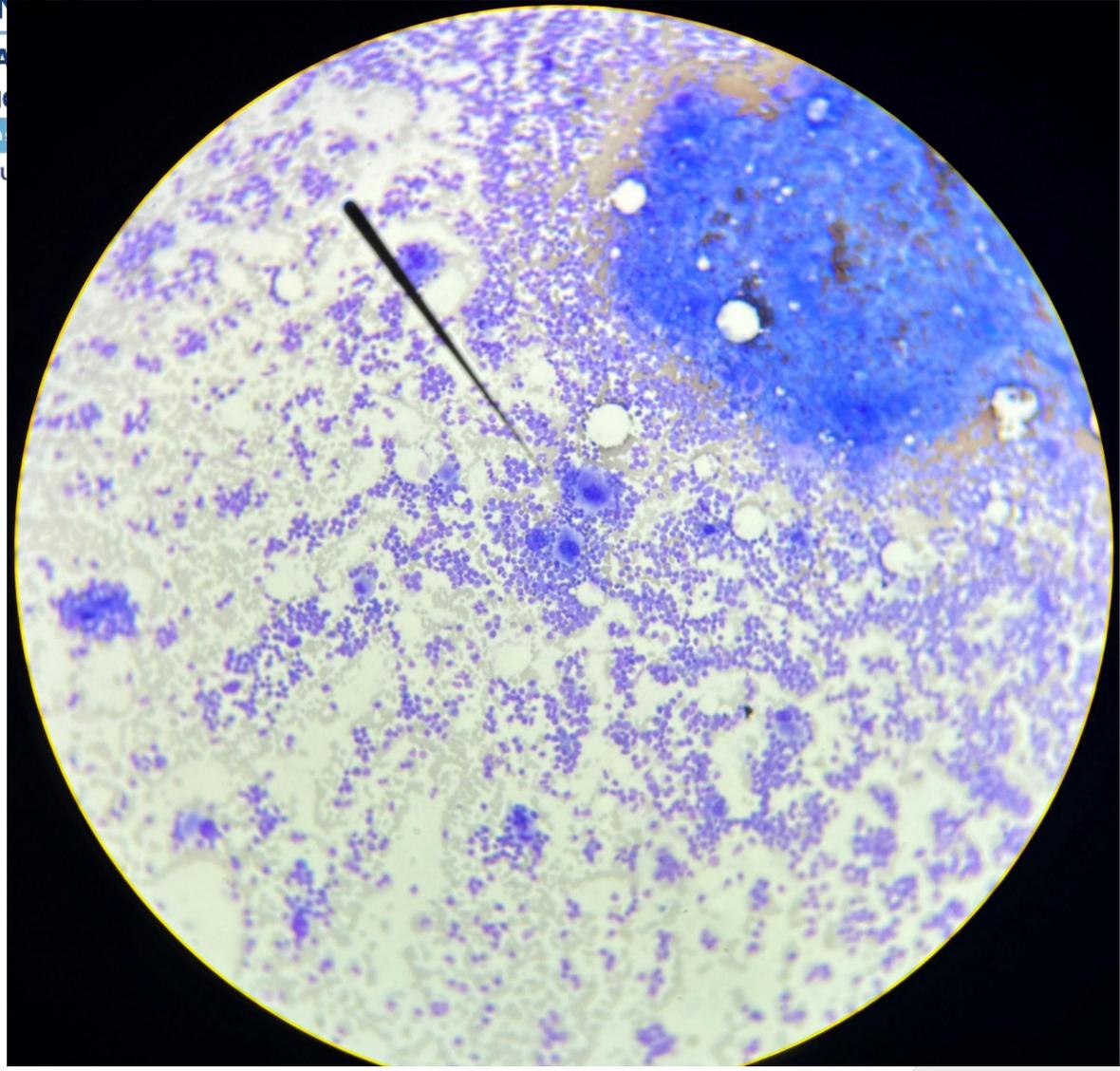


El riesgo de ARQUITECTURA MEDULAR: PERDIDA
 Cartagena, Co CELULARIDAD: MARCADAMENTE HIPERCELULAR

CELULAS	PROMEDIO	RESULTADO	CELULAS	PROMEDIO	RESULTADO
Granulocitos seg.	10-30	45.3	Linfocitos	5-20	
Cayados	10-15	3	Monocitos	0-2	3
Metamielocitos	2-15	1	Cel. Plasmáticas	0-2	
Mielocitos	2-10	5.3	Cel. Histiocíticas	0-1	
Promielocitos	1-5	16	Blast. Linfoides tipo	0-1	
Mieloblastos	0-3	12	Blastos a clasificar	0-1	
Basófilos	0-1		C. Roja nucleada	20-25	15.3
Eosinófilos	0-5		Línea blanca/Línea roja	/	5.6/1

- SERIE MEGACARIOCÍTICA: Presentes, disminuidos e hipolobulados (0-1/C)
- SERIE ERITROIDE: Presente disminuida con adecuada maduración
- SERIE MIELOIDE: Aumentada con 100% de cambios displásicos (hipogranulación, anormalidad en el patrón de la cromatina e hiposegmentación) y 12% de mieloblastos
- SERIE LINFOPLASMOCITARIA: No se observa
- DEPÓSITOS DE HIERRO: Normal







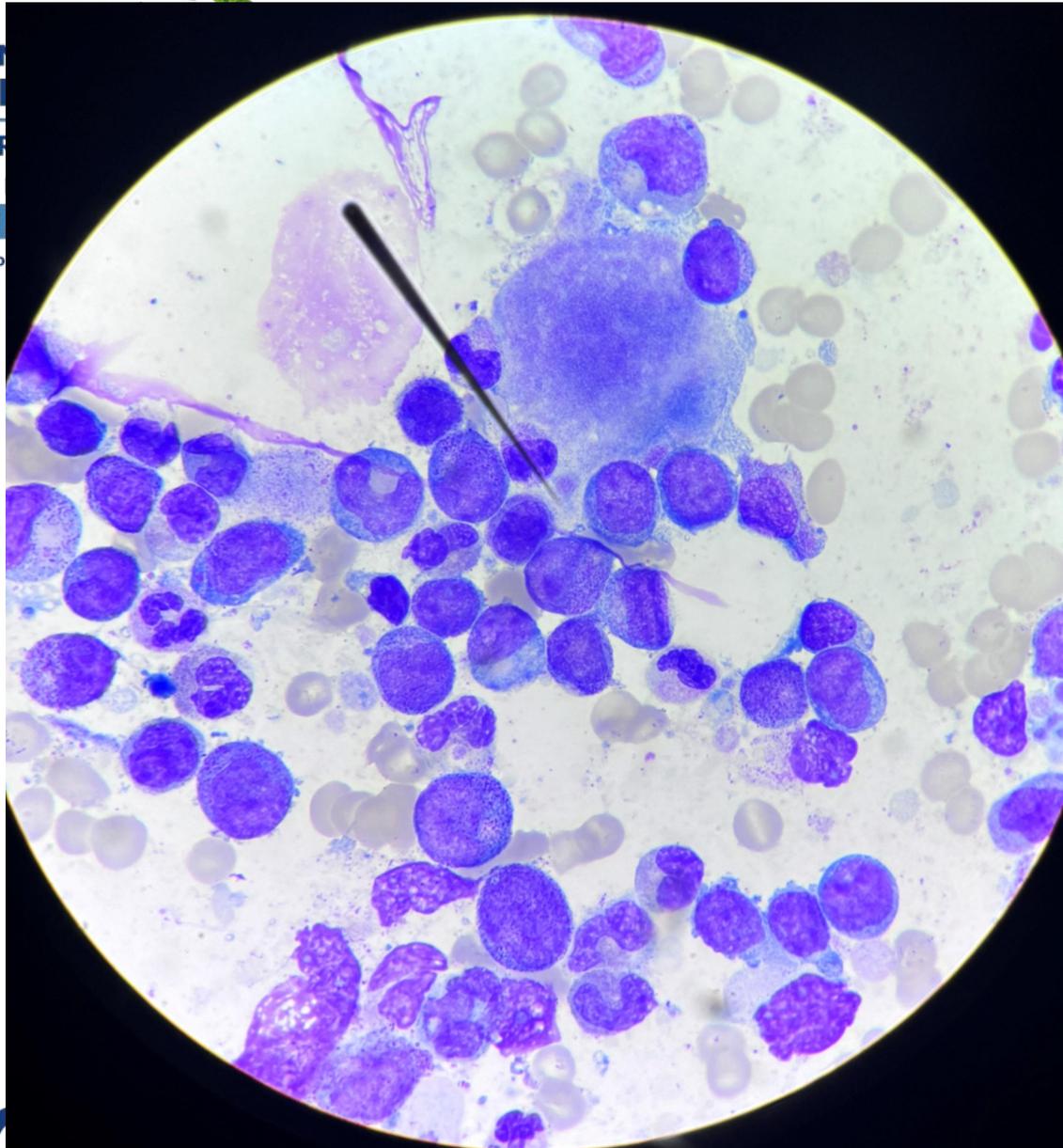
XXVI CONGRESO LATINOAMERICANO DE BIOQUÍMICA



CONGRESO INTERAMERICANO DEL COLEGIO NACIONAL DE BACTERIOLOGÍA

El riesgo es

Cartagena, Colo



COLABIOCLI
Confederación Latinoamericana
de Bioquímica Clínica



Colegio Nacional de Bacteriología

www.congresocolabiocli.com



MORFOLOGÍA – MIELOGRAMA CASO No. 5

- Paciente femenina de 69 años, procedente y residente en Bogotá. unión libre, 2 hijos, cesante.
- Paciente en seguimiento por ortopedia, manejo por osteoartrosis, deriva por alteración en hemograma y tiempos de coagulación. Valorada por hematología con evidencia de bicitopenia, dado por anemia y trombocitopenia persistente, se indica estudios de médula ósea con documentación de una neoplasia mielodisplásica con bajo recuento de blastos, paciente muy sintomática, adulta mayor, se indica manejo con azacitidina del cual completa 8 ciclos logrando independencia transfusional y estabilidad de recuentos celulares, paciente con problemas administrativos, no logra continuidad del tratamiento durante 3 meses, ingresa esta vez por urgencias con evidencia de fiebre, petequias y equimosis, marcada palidez e ictericia leve, hemograma con bicitopenia y presencia de blastos en periferia, se hace estudios de médula ósea.

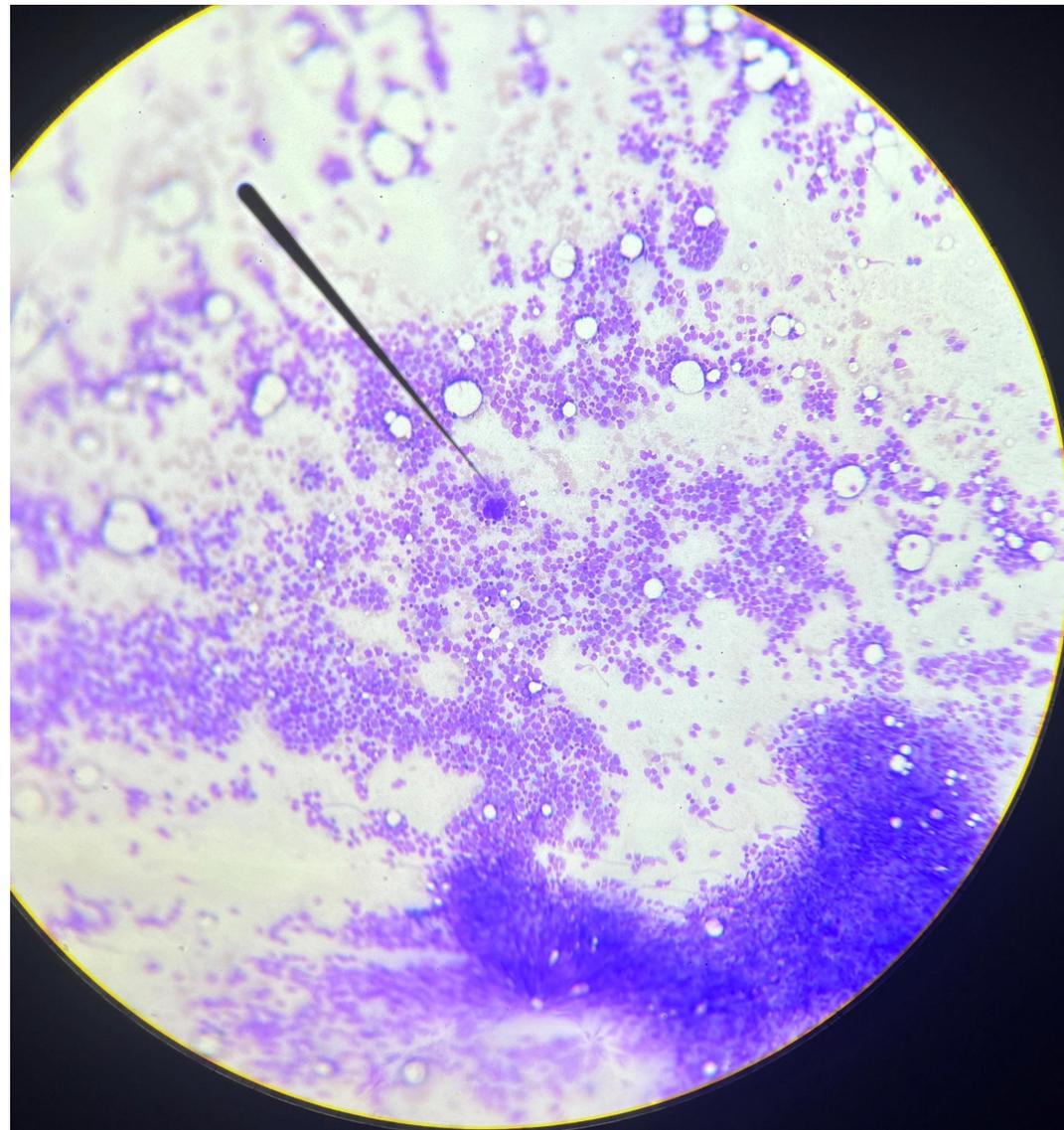
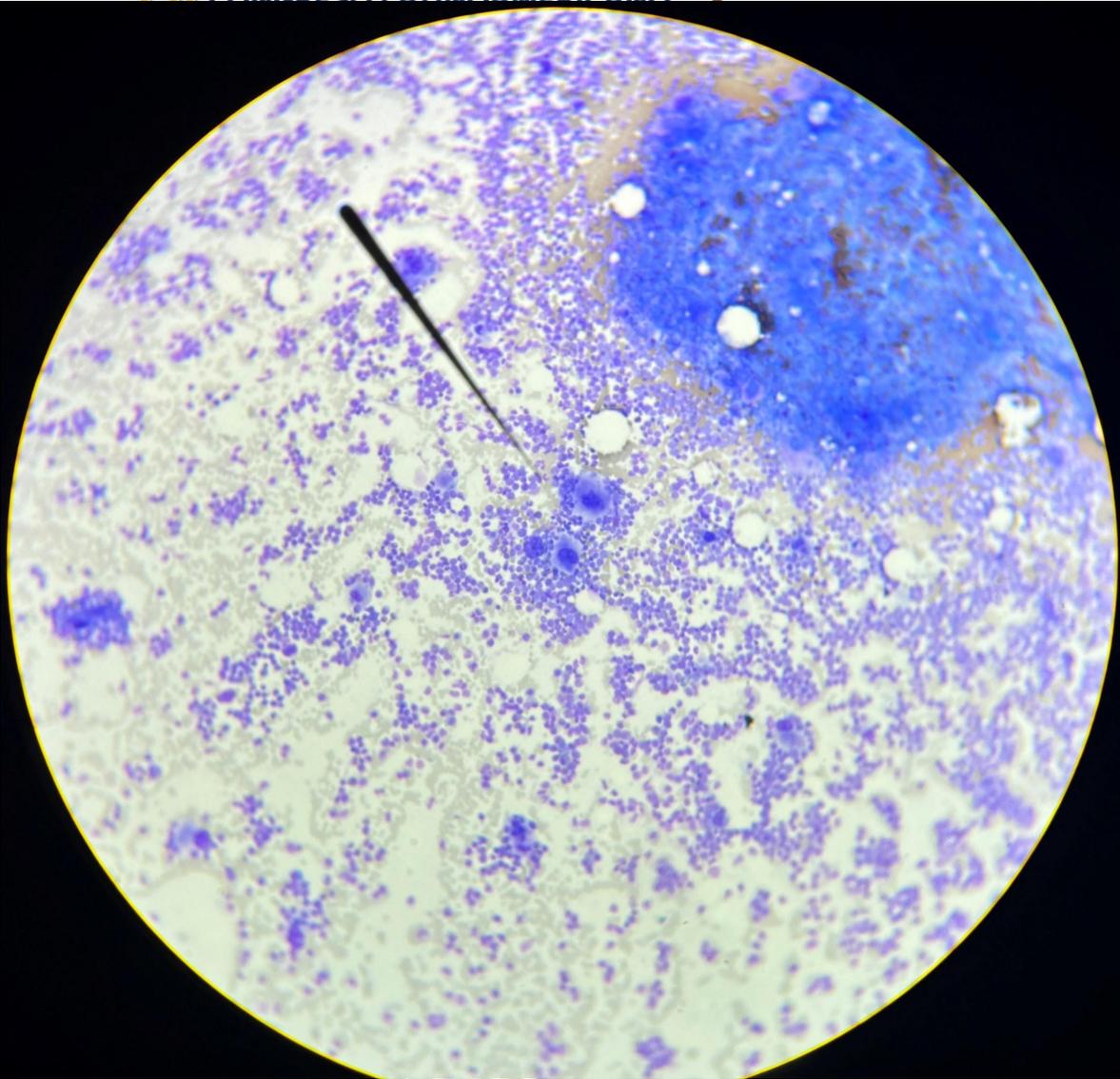


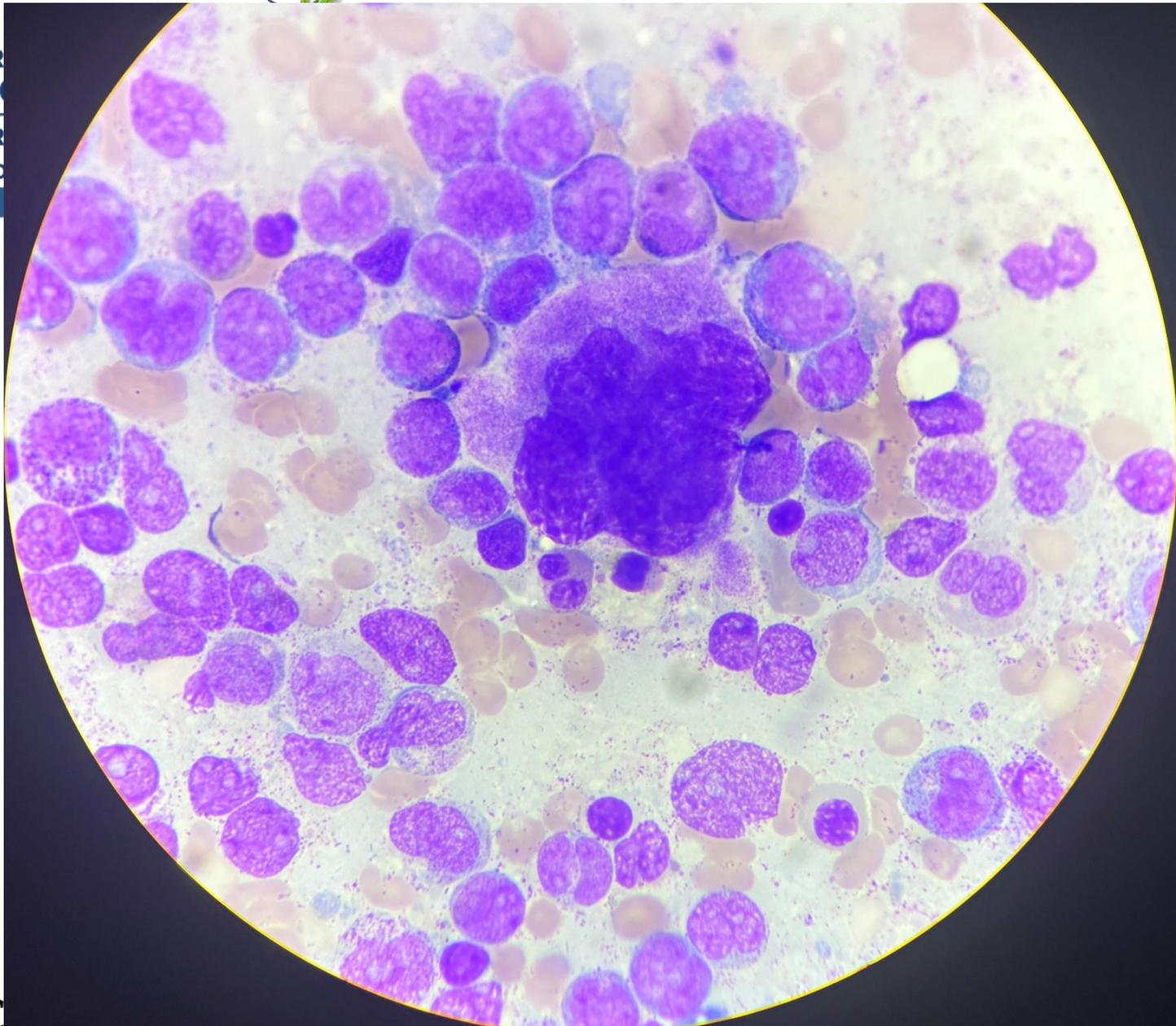
ARQUITECTURA MEDULAR: PERDIDA
 CELULARIDAD: HIPERCELULAR

CELULAS	PROMEDIO	RESULTADO	CELULAS	PROMEDIO	RESULTADO
Granulocitos seg.	10-30	28	Linfocitos	5-20	12
Cayados	10-15	5,5	Monocitos	0-2	6,5
Metamielocitos	2-15	4	Cel. Plasmáticas	0-2	0,5
Mielocitos	2-10	3	Cel. Histiocíticas	0-1	1
Promielocitos	1-5	7	Promonocitos	0-1	2,5
Mieloblastos	0-3	24	Blastos a clasificar	0-1	
Basófilos	0-1		C. Roja nucleada	20-25	2
Eosinófilos	0-5	3	Línea mieloide/Línea roja	/	>10/1

- SERIE MEGACARIOCÍTICA: Presentes productores aumentados (10-13/c), algunos hipolobulados y micromegacariocitos
- SERIE ERITROIDE: Muy disminuida con marcados cambios displásicos del 100% (citoplasmas deshilachados)
- SERIE MIELOIDE: Presente con ligeros cambios megaloblásticos y marcados cambios displásicos del 45% (hipersegmentados, proyecciones nucleares, cuerpos de Döhle, núcleos en espejo, anomalías en el patrón de la cromatina e hipogranulares) y 24% de mieloblastos
- SERIE LINFOPLASMOCITARIA: Madura
- DEPÓSITOS DE HIERRO: Aumentado







¡Gracias!





VI CONGRESO LATINOAMERICANO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

II CONGRESO INTERNACIONAL DEL COLEGIO NACIONAL DE BACTERIOLOGÍA

¡El riesgo es que te quieras quedar!

Cartagena, Colombia 3 al 6 OCTUBRE 2024

