



HOSPITAL DE CLINICAS
Dr. Manuel Quintela



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Validación de score diagnóstico de Síndrome Mielodisplásico en Hospital de Clínicas de 2017 a 2020.

*Evaluación de la utilidad del Score Ogata para el
diagnóstico de citopenias clonales*

Ciclo de Metodología Científica II Grupo 81 - 2021

Autores: Br. Cabrera, Aldana¹; Br. Cabrera, Agustín¹; Br. Caetano, Santiago¹; Br. Cardozo, Narella¹; Br. Casas, Pablo¹; Br. Gómez, Gerónimo¹; Dra. Boada, Matilde²; Prof. Dra. Lens, Daniela³.

*1: Ciclo de Metodología Científica II 2021-Facultad de Medicina-
Universidad de la República, Uruguay.*

*2: Cátedra de Hematología - Facultad de Medicina - Universidad de la República,
Uruguay.*

*3: Departamento Básico de Medicina, Laboratorio de Citometría y Biología molecular
- Facultad de Medicina - Universidad de la República, Uruguay.*

Nro. de Registro MSP/CNEI: **4114884**

Contacto: daniela.lens@gmail.com, aldanacabrera1996@gmail.com

Índice

Índice de figuras	2
Resumen	3
Introducción	5
Objetivos	11
Metodología	11
Aspectos éticos	12
Resultados	13
Discusión	16
Conclusiones	17
Referencias bibliográficas	19

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Resultados Obtenidos	13
Tabla 2. Tabla de resultados	16
Figura 1. Criterios diagnósticos de SMD, modificada de (1)	6
Figura 2. Clasificación OMS 2017, tabla 10 extraída de (1)	11
Figura 3. Flujo seguido con los pacientes	12
Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de selección del grupo de estudio y resultados	15

Resumen

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) forman un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas clonales. Están caracterizados por alteraciones morfológicas y funcionales de las células hematopoyéticas, que determinan anemia, leucopenia y trombocitopenia. Tiene un grado variable de transformación a leucemia mieloblástica aguda, y la sobrevida depende del grupo de riesgo.

Actualmente se utilizan los criterios de la OMS de 2017 para realizar su diagnóstico que se basan en la citomorfología y la citogenética. En muchos casos el hematólogo no logra realizar el diagnóstico con estos parámetros y en estos casos la citometría de flujo e histología son co-criterios. Existen por lo tanto múltiples limitaciones al realizar el diagnóstico sobre todo en casos sin alteraciones citogenéticas o sin exceso de blastos.

La citometría de flujo es una herramienta útil en casos de dificultad diagnóstica de SMD, basándose la misma en la detección de aberraciones fenotípicas en diferentes poblaciones de la médula ósea. Sin embargo, estos estudios son complejos y dependen fuertemente del operador lo cual dificulta la validación de los mismos. Se han propuesto diferentes scores para la estandarización de este estudio. Uno de los más utilizados por ser de fácil aplicación es el score Ogata. Este score es una herramienta que por medio de la citometría de flujo evalúa cuatro parámetros: porcentaje de mieloblastos CD34+, porcentaje de precursores de linfocitos B CD34+, relación de fluorescencia de CD45 en linfocitos y mieloblastos, y relación de los picos de dispersión de células granulocíticas y linfocitos. Este score se lo considera un estudio de de tamizaje debido a su limitada sensibilidad

El objetivo de nuestro estudio consistió en validar la capacidad diagnóstica de este test en nuestro país. Para ello se valoró el diagnóstico final de los pacientes que fueron enviados al Laboratorio de Citometría y Biología Molecular del Hospital de Clínicas con sospecha de SMD a los cuales se le realizó el score Ogata.

Palabras clave: Síndrome Mielodisplásico, Score Ogata, Citometría de flujo.

Abstract

Myelodysplastic Syndromes (MDS) form a heterogeneous group of clonal hematologic diseases, portrayed by morphological and functional alterations of hematopoietic cells, which determine anemia, leukopenia, and thrombocytopenia. It has a shifting degree of transformation to Acute Myeloblastic Leukemia, in which survival depends on the risk group.

Currently, the 2017 WHO criteria is used to make its diagnosis, based on cytomorphology and cytogenetics. In many cases, the hematologist cannot make the diagnosis with these parameters, and in these cases flow cytometry and histology are useful co-criteria. Therefore, there are multiple limitations when running the diagnosis, especially in cases without cytogenetic alterations or excess blasts.

Flow cytometry is a useful instrument in cases of difficult diagnosis of MDS, based on the detection of phenotypic aberrations in different populations of the bone marrow. However, these studies are complex and highly dependent on the operator, which results in a difficult validation. Different scores have been proposed for the study's standardization. One of the most common validated score is the Ogata Score, considered a screening test. It evaluates four parameters: CD34 + myeloblasts percentage, CD34 + B lymphocyte precursors percentage, CD45 fluorescence ratio in lymphocytes and myeloblasts, and granulocytic cell dispersion peaks and lymphocytes ratio.

Our goal was to validate the diagnostic accuracy of the Ogata Score in the University Hospital in Uruguay. We analyzed the final diagnosis of patients who were sent to the Cytometry and Molecular Biology Laboratory of Hospital de Clínicas with clinical suspicion MDS in whom Ogata score was applied.

Keywords: myelodysplastic syndromes, Ogata score, flow cytometry.

Introducción

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas donde se ven afectadas genética y morfológicamente las células madre y los progenitores hematopoyéticos, lo que determina una alteración en la hematopoyesis y se generan así citopenias uni o multilíneas (eritroide, mieloide y/o megacariocítica), (1, 2).

La mayoría de los SMD ocurren en personas de edad avanzada, observándose un ligero predominio en varones. No obstante, aunque inusual, pueden presentarse también en menores de 50 años (menos del 10%) y en edades pediátricas. La incidencia es de 2-4 casos por cada 100.000 habitantes al año, aumentando hasta 32 casos por cada 100.000 habitantes al año en mayores de 80 años. Esto ha ido en aumento debido al envejecimiento de la población, aumento de SMD secundarios, así como por el desarrollo en las técnicas diagnósticas. Actualmente se estima que es la neoplasia hematológica más frecuente dentro de este grupo etario (3).

La mielodisplasia hipoplásica representa entre el 10 y el 20 % de todos los casos de SMD y se define como aquella en la que la celularidad de la médula ósea es menor al 30% en menores de 60 años o menor del 20 % en mayores de 60 años. Los pacientes que presentan esta variante suelen ser más jóvenes, presentar plaquetopenia y neutropenia más profundas y menor porcentaje de blastos en comparación con pacientes con mielodisplasia normo o hiper celular, como se describió en el estudio “Diagnóstico y tratamiento del síndrome mielodisplásico hipoplásico”. El pronóstico de la mielodisplasia hipoplásica es aún discutida, presentando mayor supervivencia global comparada con la mielodisplasia normo o hiper celular según algunos estudios. (4)

El diagnóstico de los SMD es una combinación entre una exhaustiva historia clínica y los estudios de laboratorio, incluyendo las características morfológicas obtenidas de las muestras de sangre periférica y médula ósea (MO), la citogenética y el descarte previo de otras posibles enfermedades.

Este diagnóstico se basa en los criterios de la OMS 2017, teniendo que cumplirse obligatoriamente los prerrequisitos y al menos un criterio decisivo (Figura 1); también se agregaron co-criterios para aquellos casos en donde no se cumple ningún criterio decisivo y para aquellos casos en donde los resultados son discutibles (1). Se pueden clasificar los SMD según los subtipos propuestos en 2017 por la OMS, esquematizados en la Figura 2.

Por lo tanto, ante un paciente con un diagnóstico poco concluyente, se utilizan los co-criterios, que incluyen: la Citometría de Flujo (CMF), análisis cromosómico (FISH) y/o análisis histológico (biopsia de MO) (1).

La biopsia de médula ósea es importante como parte del diagnóstico, estadificación y seguimiento de diversas alteraciones hematológicas. Idealmente la biopsia de médula ósea debe ser revisada con los datos de la historia clínica, los hallazgos de la sangre periférica y el aspirado medular, así como los resultados de los estudios moleculares y citogenéticos. Este abordaje multidisciplinario es muy importante para un adecuado diagnóstico hematológico (5).

Prerrequisitos (ambos se deben cumplir)	Criterios decisivos (se debe cumplir al menos uno)	Co-criterios
1. Citopenia persistente de al menos una línea celular: eritroide, neutrofilica o megacariocítica 2. Exclusión de enfermedades hematológicas y no hematológicas como causa de citopenia/displasia.	1. Porcentaje de displasia (displasia mayor o igual a 10% en al menos una línea medular, roja, granular o megacariocítica) 2. Exceso de blastos en el aspirado medular (5-19%) y la sangre periférica (2-19%) Porcentaje de sideroblastos en anillo ($\geq 15\%$ con tinción de Perls o $\geq 5\%$ en presencia de mutación en SF3B1) 3. Presencia de anomalías cromosómicas características (+8, -7, 5q-, 20q-, otras).	1. Alteraciones histológicas en la biopsia de MO características de SMD. 2. Fenotipo atípico en médula ósea por citometría de flujo 3. Datos moleculares de clonalidad (detectados por secuenciación): mutaciones relacionadas con SMD.

Figura 1. Criterios diagnósticos de SMD, modificada de (1).

El diagnóstico de SMD enfrenta diferentes dificultades. Dentro de estas, se destaca la existencia de otras enfermedades con características similares como es el caso de ciertos tipos de anemia muy prevalentes (1).

Otro parámetro para tener en cuenta es que la presencia de displasia a nivel de la MO no implica necesariamente un SMD, entonces, al no disponer de un dato patognomónico para su diagnóstico, se debe descartar toda causa secundaria de displasia y citopenias. Dentro de la historia clínica se deben recabar exhaustivamente los síntomas de anemia, sangrados e infección, su forma de presentación (tanto en intensidad como en tiempo), además de realizar un examen físico sistemático para no pasar por alto ningún signo. Dentro de los diferentes antecedentes personales que se deben indagar, destacan las diferentes exposiciones a tóxicos (tabaco, alcohol, benzol), fármacos quimioterápicos, antibióticos, etc., no pasando por alto el posible tratamiento con radioterapia e inmunosupresores. También es importante evaluar los antecedentes familiares de neoplasias hematológicas sobre todo en los pacientes más jóvenes(1). El diagnóstico de SMD va a ser particularmente difícil en los casos donde no hay alteraciones específicas como el exceso de blastos, las alteraciones citogenéticas vinculables a SMD o la presencia de sideroblastos en anillos. Es en este subgrupo de pacientes donde herramientas como la Citometría de Flujo, toman especial importancia (6).

La citometría de flujo es una tecnología empleada para determinar diferentes características celulares como lo son el tamaño relativo de la célula (“forward scatter” o “FSC”), la complejidad relativa de la célula (dada por la granularidad, llamada “side scatter” o “SSC”) y la intensidad en la emisión de fluorescencia relativa (propia de la célula o mediante la utilización de anticuerpos monoclonales). La citometría se basa en la premisa de que los antígenos de la superficie celular e intracitoplasmáticos se expresan de forma diferencial en las distintas poblaciones celulares, así como en el correr del propio ciclo celular, y de manera exquisitamente regulada, por lo que es posible discernir entre poblaciones, así como en estadios madurativos de un mismo linaje celular (2).

Ningún parámetro inmunofenotípico aislado ha demostrado ser diagnóstico, sin embargo, el estudio de anomalías en los patrones de diferenciación y/o de la expresión aberrante de antígenos en progenitores (CD34+ y/o CD117+) o durante la maduración de las líneas eritroide, granulocítica y monocítica pueden ser de utilidad en el diagnóstico, sobre todo en casos no concluyentes (1).

A su vez, la CMF permite descartar diagnósticos diferenciales entre otras condiciones que generen reactividad de MO u otras neoplasias hematológicas o no hematológicas causantes de citopenias (7).

Los fenotipos en la MO de pacientes con SMD difieren con respecto a los fenotipos de las MO de pacientes normales en los precursores CD34, así como en la población mielomonocítica, y eritroide. Las combinaciones de anticuerpos elegidas para el propósito de marcar los antígenos que se quieren buscar, además de tener que permitirnos detectarlos aisladamente, deben permitirnos relacionarlos con otros antígenos, hecho por el cual es sumamente importante la estandarización de la técnica (2).

Algunas alteraciones fenotípicas observadas incluyen la sobreexpresión o disminución en la expresión antigénica, expresión aberrante de antígenos linfoides en células mieloides, asincronismo madurativo en donde se observa expresión de marcadores de inmadurez en células maduras y ausencia total de expresión antigénica, alteraciones que solamente pueden ser identificadas por esta metodología. Otra alteración muy común es el cambio en el tamaño celular (detectado en el FSC) y en la granularidad (identificado en el SSC), también evidenciables morfológicamente (2).

Las células CD34⁺ conforman un compartimento heterogéneo que contiene poblaciones mayoritarias como los mieloblastos y linfoblastos (precursores B o hematogonias), y poblaciones minoritarias como los monoblastos, precursores de células dendríticas, precursores de basófilos/mastocitos y precursores inmaduros. Los pacientes con SMD muestran un descenso significativo de los precursores linfoides B CD19⁺, CD34⁺ y CD10⁺. En las MO displásicas esta disminución va generalmente acompañada de características fenotípicas aberrantes, más acentuadas en pacientes de alto riesgo (2). La serie granulocítica anormal puede presentar hipogranularidad, alteraciones en los patrones de maduración de CD13/CD11b y CD13/CD16, alteración en la expresión de antígenos mieloides y expresión de marcadores de otros linajes. Con respecto a la serie eritroide, se cuenta con pocos marcadores para el estudio de la displasia eritroide, y fue relacionado el aumento de precursores eritroides nucleados CD36⁻ o ⁺ débil como factor pronóstico en los SMD y en muchos casos la CMF permite evidenciar cambios fenotípicos cuando aún no se observan morfológicamente, haciendo nuevamente énfasis en que es muy importante asociar la citometría a las técnicas de diagnóstico morfológicas. En este sentido, si bien la función de la citometría en nuestro enfoque en particular es como co-criterio

diagnóstico, también se han visto utilidades pronósticas, para el monitoreo de la enfermedad, y para evaluar la respuesta al tratamiento (2).

El Score Ogata es un test diagnóstico para SMD propuesto por Kiyoyuki Ogata junto a otros autores en el estudio “Utilidad diagnóstica de la citometría de flujo en SMD de bajo grado: un estudio de validación prospectivo” (6). Este score es una herramienta que tiene como propósito poder realizar diagnósticos más precoces y eficaces en pacientes que no cumplen con los criterios diagnósticos estandarizados y lo hace por medio de la citometría de flujo evaluando cuatro parámetros:

- A. Porcentaje de mieloblastos CD34+ en todas las células nucleadas $\geq 2\%$.
- B. Porcentaje de precursores de linfocitos B CD34+ del total de células CD34+ $\leq 5\%$.
- C. Relación: Fluorescencia de mediana intensidad (MFI) de CD45 en linfocitos / MFI de CD45 en Mieloblastos CD34+ ≤ 4 o ≥ 7.5 .
- D. Relación: Pico de dispersión lateral de células granulocíticas totales (CD10+ y CD10-) / Pico de dispersión lateral de linfocitos ≤ 6 (6,7).

A cada uno de estos parámetros se le otorga un punto en caso de estar presente y se considera positivo el diagnóstico para SMD un puntaje mayor o igual a 2.

Para la validación de este score se realizó el estudio “Validación multicéntrica de un score citométrico reproducible para el diagnóstico de SMD de bajo grado: resultados de un estudio de European LeukemiaNET” (8), realizado de forma multicéntrica en seis instituciones europeas con el objetivo de definir los rangos de referencia de estos parámetros que evalúa el score y desarrollar una puntuación para la citometría de flujo que sea reproducible para el diagnóstico en pacientes con sospecha de SMD.

Este estudio incluyó un total de 797 pacientes con estudios de MO debido a citopenias en sangre periférica, de los cuales 417 presentaban SMD de bajo grado y 380 controles con citopenias no clonales. El diagnóstico de SMD fue realizado según los criterios de la OMS de 2008. Se definió una categoría denominada “SMD sin marcadores específicos” incluyendo a los pacientes con SMD refractaria con citopenias uni o multilínea sin marcadores específicos, donde se presentan, como se ha dicho, en mayor medida las complicaciones de diagnóstico (8).

En este estudio europeo primero se consideró al grupo de pacientes “SMD con marcadores de displasia”, donde el score obtuvo una sensibilidad del 74%. Posteriormente se analizó a pacientes con “SMD sin marcadores específicos” y la sensibilidad fue del 65%. El score permitió que la mayor parte de los pacientes fueran clasificados correctamente (8).

El estudio anteriormente mencionado y sus resultados fueron tomados como modelo, con el fin de validar el score en latinoamérica como co-criterio diagnóstico para los SMD.

Este trabajo fue realizado por varias instituciones de Latinoamérica, incluido el Hospital de Clínicas y fue publicado en el año 2019 (7). Se observó que el score tiende a ser mejor en el grupo de pacientes con score pronóstico IPSS-R intermedio/alto, con una sensibilidad del 96,5% lo que sugiere que la displasia de MO detectada por CMF aumenta con la progresión de la enfermedad. El grupo de pacientes “SMD sin marcadores específicos de displasia”, presentó una menor sensibilidad 66,7% con una especificidad del 91,2%, valor predictivo positivo (VPP) de 92,3% y valor predictivo negativo (VPN) de 63,5%. El SMD hipoplásico es otra población interesante, que representa alrededor del 10% al 15% del total de pacientes con SMD. Aunque sólo se incluyeron 13 pacientes con estas características, se evaluó el poder diagnóstico del score en estos pacientes, encontrando que la sensibilidad y el VPP eran bajos (72,7% y 61,5%, respectivamente) (7).

Luego de realizado el análisis de los diferentes grupos, se logró concluir que el poder diagnóstico encontrado en este estudio Latinoamericano fue similar al reportado por otros ensayos clínicos en otras partes del mundo. El objetivo del presente trabajo consiste en evaluar la utilidad diagnóstica del Score de Ogata en pacientes con sospecha de SMD asistidos en el Hospital de Clínicas en el período 2017-2020 con el fin de corroborar los datos en un grupo mayor de pacientes.

	Líneas displásicas	Citopenias ^a	Sideroblastos anillados	Blastos		Bastones de Auer	Citogenética
				SP	MO		
SMD con displasia unilínea SMD-DU	1	1 - 2	<15%/<5% ^b	<1%	<5%	NO	Cualquiera a menos que cumpla criterios de SMD con del(5q-) aislada
SMD con displasia multilinea SMD-DM	2 - 3	1-3	<15%/<5% ^b	<1%	<5%	NO	Cualquiera a menos que cumpla criterios de SMD con del(5q-) aislada
SMD con sideroblastos en anillo (SA)							
SMD-SA-DU	1	1 - 2	≥15%/≥5% ^b	<1%	<5%	NO	Cualquiera a menos que cumpla criterios de SMD con del(5q-) aislada
SMD-SA-DM	2 - 3	1-3	≥15%/≥5% ^b	<1%	<5%	NO	Cualquiera a menos que cumpla criterios de SMD con del(5q-) aislada
SMD con del(5q) aislada	1-3	1-2	Ninguno ó Alguno	<1%	<5%	NO	Del(5q) solo ó con 1 anomalía adicional excepto -7 ó del(7q)
SMD con exceso de blastos (EB)							
SMD-EB-1	1-3	1-3	Ninguno ó Alguno	2% - 4% ^c	ó 5% - 9%	NO	Cualquiera
SMD-EB-2	1-3	1-3	Ninguno ó Alguno	5% - 19%	ó 10% - 19%	SÍ * / NO	Cualquiera
SMD inclasificable							
Con 1% de blastos en SP	1-3	1-3	Ninguno ó Alguno	1% ^c	<5%	NO	Cualquiera
Con displasia en una línea y pancitopenia	1	3	Ninguno ó Alguno	<1%	<5%	NO	Cualquiera
Basado en alteraciones citogenéticas	0	1-3	<15% ^d	<1%	<5%	NO	Anomalía citogenética definitoria de SMD

Figura 2. Clasificación OMS 2017, tabla extraída de (1).

Objetivos

El objetivo principal de la investigación fue validar la utilidad del score Ogata en la vida real para el diagnóstico de SMD en nuestro medio (Hospital de Clínicas, Dr Mauel Quintela), en el período comprendido entre 2017 y 2020. Secundariamente, resultó relevante conocer la sensibilidad y especificidad de este score para el diagnóstico de SMD en la población objetivo, además, establecer el VPP y VPN del score Ogata para el diagnóstico de SMD también para la población objetivo.

Metodología

Se realizó un estudio transversal, observacional y analítico de casos y controles. Se evaluaron los casos enviados al Laboratorio de Citometría de Flujo con el planteo de SMD en quienes se había realizado el Score Ogata en el período 2017-2020. Se excluyeron de la investigación: las muestras hemodiluidas, los pacientes en los que no se logró un diagnóstico definitivo debido a pérdidas de seguimiento u otros motivos. Otro criterio de exclusión fue estar bajo tratamiento quimioterápico al momento de la realización del estudio con el objetivo de evitar sesgos dados

por displasias secundarias al mismo (9).

De la lista de pacientes que cumplieron estos criterios se realizó una revisión de historias clínicas y se identificaron las siguientes variables: edad al momento del diagnóstico, diagnóstico (SMD o diagnóstico alternativo), subtipo de SMD (1), riesgo R-IPSS, resultados del mielograma y Score Ogata, para los casos de SMD si era hipoplásico o no. Del relevamiento de estas variables surgen los resultados para el posterior análisis del poder diagnóstico que presentó el score.

En la figura 3 se muestra la estrategia de trabajo seguida.

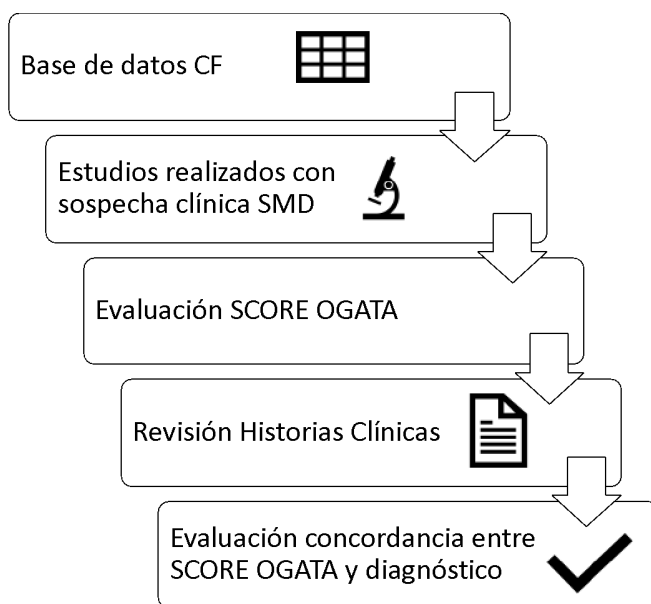


Figura. 3. Flujo seguido con los pacientes.

El estudio de la base de datos se llevó a cabo por un sistema de doble revisión para disminuir el margen de error.

Aspectos éticos

El equipo investigador no consideró la realización de un consentimiento informado ya que se trató de un trabajo retrospectivo y no se incluyeron datos patronímicos.

Otro aspecto que se tuvo en cuenta, es que el SMD se trata de una enfermedad que se presenta con más frecuencia en pacientes añosos y que presenta un mal pronóstico en general, por ende, es posible que gran parte de estos pacientes estuviesen fallecidos a la fecha de la recolección de datos.

Esta investigación se encuentra avalada por el comité de ética del Hospital de Clínicas. No se presentan conflictos de interés dentro del grupo investigador.

Resultados

La muestra consistió en un total de 73 pacientes de los cuales eran 48 mujeres y 25 hombres (relación 2:1); de ese total, 10 pacientes fueron excluidos por los siguientes motivos: en 7 pacientes no fue posible realizar el seguimiento adecuado, 2 pacientes cuya muestra para Biopsia de Médula Ósea estuvo diluida y no se logró repetir y 1 paciente con Score positivo estando en ese momento bajo tratamiento quimioterápico por lo que el resultado no es válido. Es así que nos quedamos finalmente con un total de 63 pacientes para analizar, 45 mujeres y 18 hombres.

Tabla 1. Características de la población.

	Pacientes n=26	Controles n=37
Edad media	67,5	55,8
Edad mujeres	63,4	54,1
Edad hombres	75,2	58,8
Diagnósticos alternativos		
LAM		2 (5,4%)
NMPC		2 (5,4%)
MGUS		1 (2,7%)
SLPC		5 (13,5%)
Otros		27 (73%)
Subtipo OMS		
SMD-DM	18 (69,2%)	
SMD-DU	2 (7,69%)	
SMD-5q	1 (3,85%)	
SMD-EB2	1 (3,85%)	
SMD-SA	2 (7,69%)	
LMMC	2 (7,69%)	
R-IPSS		
Muy bajo	4 (15,4%)	
Bajo	15 (57,7%)	
Intermedio	3 (11,5%)	
Alto	0 (0%)	
Muy alto	1 (3,8%)	
Sin calcular	3 (11,5%)	
Mielograma		
Hipoplásico	3 (13,63%)	
No hipoplásico	19 (86,36%)	

Las características de los pacientes incluidos se muestran en la tabla 1. El rango etario fue entre 21 y 91 años, con un promedio general de edad de 60,5 años, que para las mujeres fue de 57,8 años y para los hombres de 67,3 años.

Se analizaron las citometrias de 63 pacientes considerando un Score Ogata mayor o igual a dos como positivo, se encontró Score Ogata positivo en 22 citometrias y Negativo en 41.

Desglosando los datos obtenemos que fueron 12 pacientes con Score de 0, 29 pacientes con Score de 1, 19 pacientes que tuvieron Score de 2, 2 pacientes con Score de 3 y 1 paciente con Score de 4.

Finalmente 26 pacientes contaban con diagnóstico definitivo de Síndrome Mielodisplásico (16 mujeres y 10 hombres) y en 37 (29 mujeres y 8 hombres) el diagnóstico terminó siendo otro (tabla 2, figura 3). Dentro de los otros diagnósticos se incluyen Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM) 2 pacientes, Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas (NMPC) 2 pacientes, Gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) 1 paciente, Síndrome Linfoproliferativo Crónico (SLPC) 5 pacientes, y una subcategoría que denominamos "otros" para distintas patologías con 27 pacientes. Es importante recalcar que pacientes con Gammapatías o con Leucemias Aguda Mieloblásticas pueden tener Síndromes Mielodisplásicos asociado como discutiremos más adelante

A su vez, se registraron los subtipos de Síndrome Mielodisplásico de la muestra correspondiendo la mayoría a Displasia Multilínea (DM) 18 pacientes, seguidos por Displasia Unilínea (DU) con 2 pacientes, Displasia con delección del 5q aislada (SMD 5q) 1 paciente, Displasia con exceso de blastos (EB2) 1 paciente, Displasia con sideroblastos en anillo (SA) 2 pacientes, Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) 2 pacientes.

Los SMD se dividieron según su riesgo de acuerdo al R-IPSS, cuyos resultados fueron para muy bajo riesgo 4 pacientes, bajo riesgo 15 pacientes, riesgo intermedio 3 pacientes, alto riesgo 0 pacientes y muy alto riesgo 1 paciente; se excluyeron 2 pacientes con subcategoría LMMC ya que el riesgo de los mismos no puede ser analizado por R-IPSS y un paciente se excluye por no contar con los datos suficientes para calcular su riesgo.

Los pacientes con SMD estudiados mediante una BMO fueron 22, de los cuales 19 resultaron no hipoplásicos y 3 hipoplásicos (Tabla 1).

La figura 3 muestra el flujo seguido con los pacientes incluidos.

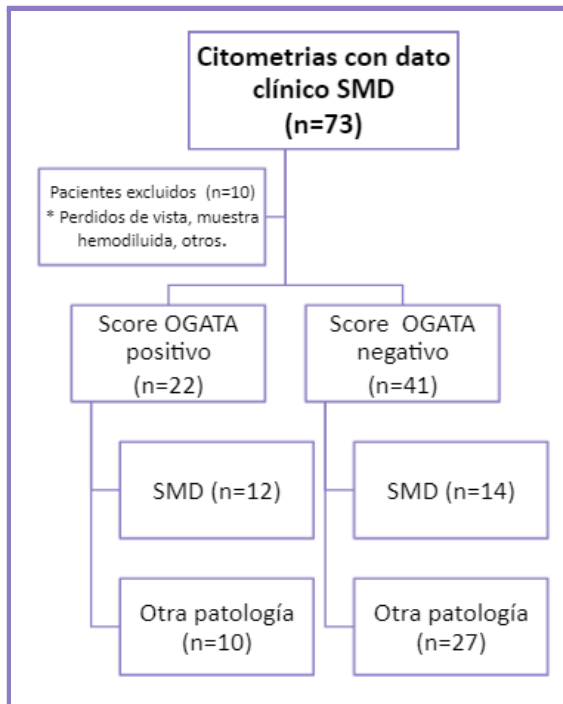


Figura. 4. Diagrama de flujo del proceso de selección del grupo de estudio y resultados.

Se realizó el cálculo de sensibilidad, por medio de la fórmula Verdaderos positivos/ Pacientes con SMD, siendo su resultado de 0,46. Por su parte, la especificidad se calculó por medio de la fórmula Verdaderos Negativos/ Pacientes sin SMD, siendo su valor de 0,73. Así mismo, se calcularon los valores predictivos del test, el Valor Predictivo positivo, calculado por la fórmula Verdaderos Positivos/ Total de positivos fue de 0,55, en tanto que el Valor Predictivo Negativo, calculado según Verdaderos Negativos/ Total de Negativos fue de 0,66. Finalmente, el cálculo del valor del OR (Odds Ratio) fue de 2,31.(Tabla 2)

En lo que respecta a la sensibilidad por grupo se encontró que para el grupo de muy bajo y bajo riesgo (19 pacientes), la sensibilidad fue de 0,32; en tanto que para el grupo de intermedio, alto y muy alto riesgo (4 pacientes) la sensibilidad fue del 1. La sensibilidad para el grupo de los no hipoplásicos (19 pacientes) es de 0,53, mientras que para los pacientes con MO hipoplásica (3 pacientes) los resultados del Score fueron negativos en los 3 casos.

Tabla 2. Resultados Score OGATA y diagnóstico definitivo.

	SMD	Sin SMD	TOTAL
Score Positivo	12	10	22
Score Negativo	14	27	41
TOTAL	26	37	63

Discusión

En este estudio se buscó evaluar la capacidad del Score Ogata en el diagnóstico de rutina de SMD en la vida real en nuestro medio. Las medidas de validez interna y externa obtenida fueron de: La sensibilidad encontrada fue de 46% lo que está significativamente por debajo de lo obtenido en el trabajo original de Della Porta (poner referencia) y en el trabajo realizado en Latinoamérica por el grupo GLAM (7). Dichos trabajos contaron con un diseño diferente donde los pacientes y controles fueron seleccionados especialmente para el trabajo así como las muestras analizadas. Nuestro trabajo fue realizado en el contexto de la vida real sin una selección previa de casos y controles lo cual puede afectar los resultados. En este caso debe tenerse en cuenta que la muestra de pacientes con síndrome mielodisplásico era de muy bajo riesgo o bajo riesgo explicando la baja sensibilidad La especificidad encontrada fue aceptable (73%), si bien también inferior a lo reportado previamente. Esta disminución en la especificidad podría explicarse por el hecho que se colocaron casos que podrían tener un síndrome mielodisplásico coexistentes con la enfermedad principal como es el caso de las leucemias mieloblásticas agudas o las gammapatías monoclonales.(10)

Analizando los valores de Valor Predictivo Positivo (VPP), y Valor Predictivo Negativo (VPN) se continuó con resultados similares, observándose un VPP= 55%, es decir que posterior a tener un resultado de test diagnóstico positivo, tendremos una probabilidad condicionada de cincuenta y cinco por ciento de que dicho test se corresponda a la presencia de patología, valor bastante modesto para lo que se busca en un procedimiento diagnóstico. A su vez el resultado de VPN, si bien superior al VPP, continúa siendo un valor que no cumple con lo esperado, explicando la principal utilidad clínica del estudio, ayudar a descartar un síndrome mielodisplásico en casos en el cual el hematólogo duda que así sea. Con respecto al OR y según los resultados, con un Score Ogata positivo, el riesgo de tener un SMD aumenta más del doble.

Otro aspecto que puede influir en las medidas de validez interna y externa de nuestro trabajo es la distribución según grupos de riesgo. Nuestra muestra está conformada principalmente por pacientes de bajo y muy bajo riesgo. Hay trabajos previos que muestran que la sensibilidad del Score OGATA es muy inferior para los pacientes de bajo riesgo llegando a 32% (11).

En cuanto a los grupos de R-IPSS intermedio, alto y muy alto riesgo, si bien la muestra de pacientes no es estadísticamente significativa, se logró una sensibilidad aproximada al 100%. Además en estos pacientes, se observó que la puntuación del score es mayor, como ocurrió en el estudio realizado en Latinoamérica por el grupo GLAM (7). Esto se podría explicar por un aumento de las células progenitoras mieloides y una disminución de los compartimentos progenitores de las células B (7).

Otro resultado que se obtuvo fue que en los SMD hipoplásicos los test no fueron concordantes con la presencia de la patología, es decir, se obtuvo un test negativo en todos los pacientes aún en presencia de la enfermedad (falsos negativos). Los SMD hipoplásicos constituyen un grupo especial dentro de estas afecciones, con implicancias pronósticas y terapéuticas. Dado que los mismos representan aproximadamente un 5% de los SMD, no han estado muy representados en los trabajos donde se validó el score de OGATA. En nuestra muestra representaban el 11% de los casos por lo que esto puede haber influido negativamente en los resultados.

Conclusiones

Teniendo en cuenta los datos obtenidos se puede concluir que la evaluación de este test diagnóstico en el contexto de la vida real en nuestra población mostró resultados de validez por debajo de lo reportado previamente. Por otra parte, el hecho de que la muestra estuviese conformada principalmente por pacientes de bajo riesgo y con una proporción no menor de SMD hipoplásicos puede haber influido sobre estos resultados.

El análisis acuerdo al R-IPSS mostró que la sensibilidad de las categorías muy bajo riesgo y bajo riesgo es bastante baja en tanto que la sensibilidad obtenida para el grupo riesgo intermedio, alto y muy alta es cercana a 100%. Esto podría sugerir que la utilidad del test toma mayor relevancia en pacientes de riesgo alto y muy alto. La especificidad encontrada fue aceptable lo que sí resalta su rol más preponderante en la exclusión de otros diagnósticos.

Concluimos que se realizó un estudio que permitió evaluar la capacidad diagnóstica de un score de citometría en el diagnóstico de los SMD en la vida real. Los datos obtenidos si bien están por debajo de lo esperado y pueden estar influenciados por múltiples factores que tienen que ver con la población de estudio así como con la selección de casos y controles, brindan información importante del papel que está jugando este estudio diagnóstico en la realidad del proceso asistencial de nuestros pacientes. Estos resultados hacen además que se deba revisar desde la asistencia a qué pacientes se les solicita un score y qué información queremos obtener con el mismo.

Referencias bibliográficas

- 1- Florensa L, Ramos F, Sanz G, Arrizabalaga B, Valcárcel D, Xicoy B, et al. Guías Españolas de SMD y LMMC. [Barcelona]: Grupo español de SMD (GESMD). Abril de 2020. Disponible en: <https://www.gesmd.es/actividadntifica/guias-smd-y-lmmc-2/>
- 2- Agriello E, Barcala V, Bergna M, Cismondi V, Ensinck A, Escalada A, et al. Utilidad del Estudio de Citometría de Flujo en el Diagnóstico de Síndromes Mielodisplásicos Recomendaciones Generales del Grupo Rioplatense de Citometría de Flujo (GRCF). Revista Argentina de Hematología, 2010, vol.14, nro.3.
- 3- Rozman Borstnar C, Cardellach F. Farreras Rozman. Medicina interna [Internet]. Barcelona: Elsevier; 2016 [citado 31 de mayo de 2021]. 1624 p. Disponible en: <https://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=4626743>.
- 4- Cuba A, Macchiavello E, Villafañe Molina P. Diagnóstico y tratamiento del síndrome mielodisplásico hipoplásico (SMDh). Revista Argentina de Hematología, 2015; 19: 276-281.
- 5- de León-Bojorge, Beatriz, La biopsia en el diagnóstico de la enfermedad pediátrica. Acta Pediátrica de México [Internet]. 2010;31(4):178-187. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=423640324009>
- 6- Ogata K, Della Porta MG, Malcovati L, Picone C, Yokose N, Matsuda A, et al. Diagnostic utility of flow cytometry in low-grade myelodysplastic syndromes: a prospective validation study. Haematologica. agosto de 2009; DOI: 10.3324/haematol.2009.008532.
- 7- Grille Montauban S, Hernandez-Perez CR, Velloso EDRP, Novoa V, Lorand-Metze I, Gonzalez J, et al. Flow cytometry «Ogata score» for the diagnosis of myelodysplastic syndromes in a real-life setting. A Latin American experience. Int J Lab Hematol. agosto de 2019; DOI: 10.1111/ijlh.13047.
- 8- Della Porta MG, Picone C, Pascutto C, et al. Multicenter validation of a reproducible flow cytometric score for the diagnosis of low-grade myelodysplastic syndromes: results of a

European LeukemiaNET study. Haematologica. 2012; DOI: 10.3324/haematol.2011.048421.}

9- Díaz Beveridge R., Aparicio Urtasun J.. Leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos secundarios al tratamiento oncológico. An. Med. Interna (Madrid) [Internet]. 2003 Mayo [citado 2021 Nov 17] ; 20(5): 43-54. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992003000500009&lng=es.

10- Roeker, L., Larson, D., Kyle, R. et al. Risk of acute leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): a population-based study of 17 315 patients. Leukemia 27, 1391–1393 (2013). <https://doi.org/10.1038/leu.2013.34>

11- Oelschlaegel U, Oelschlaeger L, Bonin M, Kramer M, Sockel K, Mohr B, et al. Comparison of five diagnostic flow cytometry scores in patients with myelodysplastic syndromes: Diagnostic power and prognostic impact. Cytometry B Clin Cytom. 14 de agosto de 2021;cyto.b.22030.