

LEUCEMIAS AGUDAS

Bioq María Fernanda Fassetta

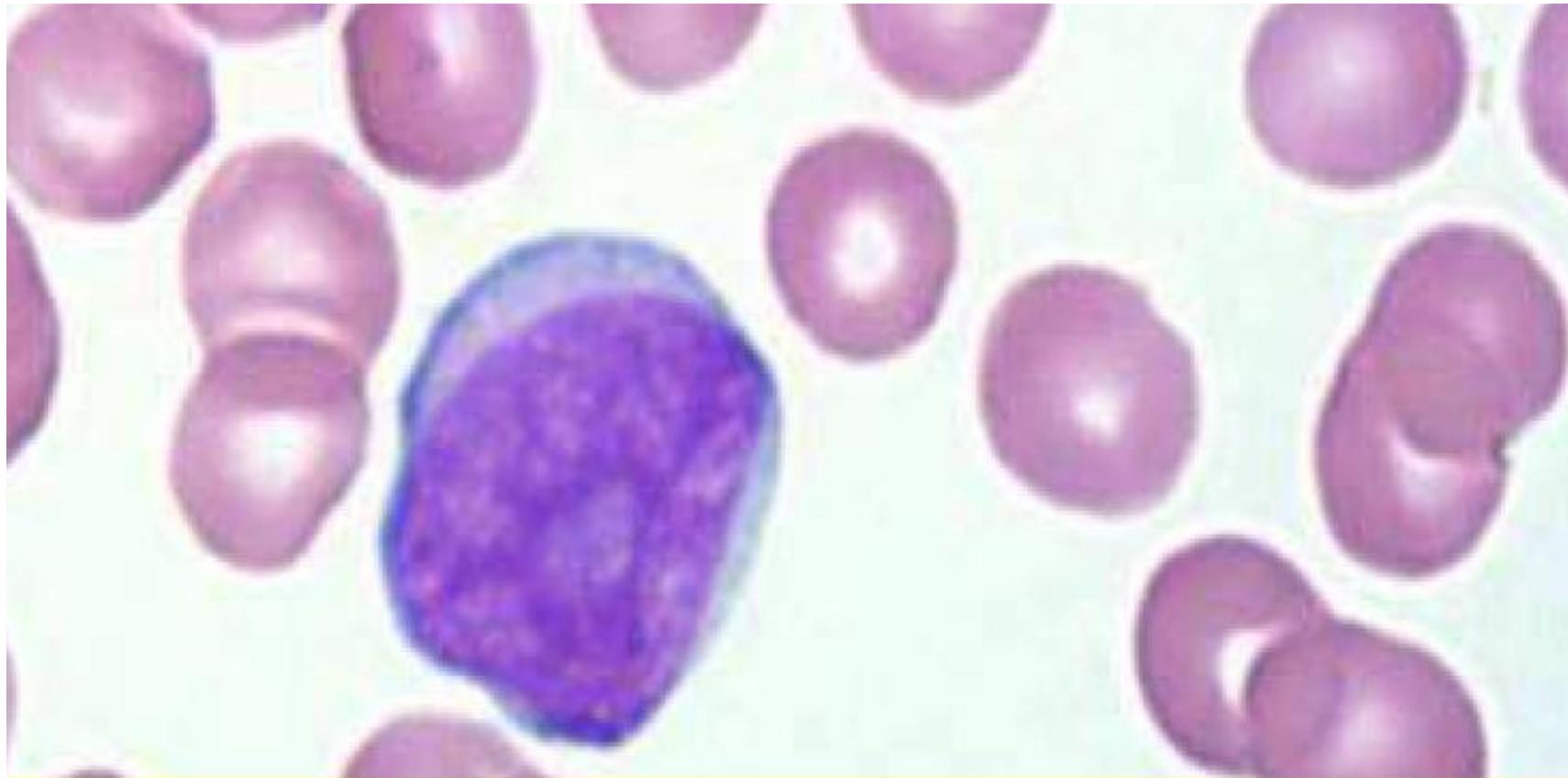
Abril 2024

Definición de Leucemia

Proliferación neoplásica y clonal, a partir de una célula hematopoyética inmadura, tipo blástica, que ha perdido la capacidad de diferenciarse y puede afectar la médula ósea, sangre periférica u otros tejidos

Este proceso resulta en:
la acumulación de estos blastos en la médula ósea,
fallo de la maduración normal de los mismos,
desplazamiento de la hematopoyesis normal.

Caracterizada por la presencia de blastos



Antecedentes Históricos

- Alfred Velpeau, 1827
- Alfred Donné, 1839
- John Bennett, 1845: “*Leucocitemia*”
- Rudolf Virchow, 1846 (reafirmado en 1856): “leucemia” (del griego *serie blanca*): exceso de glóbulos blancos en pacientes con esplenomegalia y cambios “en el color y la consistencia de la sangre”
- Ernst Neumann, 1869: la hematopoyesis se realiza en la médula ósea
- Paul Ehrich, 1877 introduce la coloración celular: diferencia G. Blancos normales de anormales. Indicó que las leucemias se originaban de células granulares (de granulocitos/leucemias mieloides) y de células sin gránulos (hoy conocidas como leucemias linfoides)
- Wilhelm Ebstein, 1889: introdujo el término “leucemia aguda” para diferenciar las leucemias progresivas de las leucemias crónicas.
- Otto Naegli, 1900: dividió las leucemias en dos tipos, linfoide y mieloide. Describió el mieloblasto, el monoblasto y el linfoblasto

Definición

**Grupo
Cooperativo
FAB - 1976**

- 30% de blastos en MO

**WHO – 2001
2022**

- 20 % de blastos en MO o SP

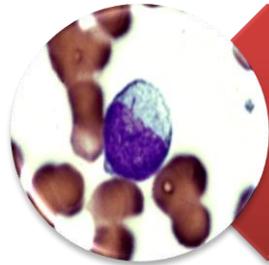
Definición

- Observación de blastosis medular $\geq 20\%$ (OMS).
- Estudio simultáneo de SP y MO.
- Hay disminución o desaparición de células hematopoyéticas normales con ausencia de elementos en estadios madurativos intermedios (**hiatus leucémico**).
- BO no es de demasiada utilidad.

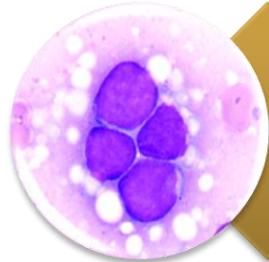
Clasificación

- Dos formas según la presentación: LA de novo y LA secundarias.
- Según la línea hematopoyética implicada:
 - LLA (precursores linfoblásticos).
 - LMA (células comprometidas con la diferenciación mieloide).
 - LA de linaje ambiguo(bifenotípicas- bilineales- indiferenciadas).

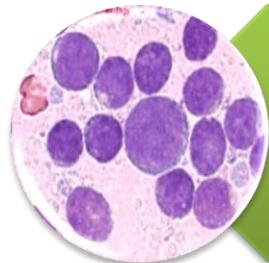
Clasificación



**Leucemia Mieloblástica
Aguda**

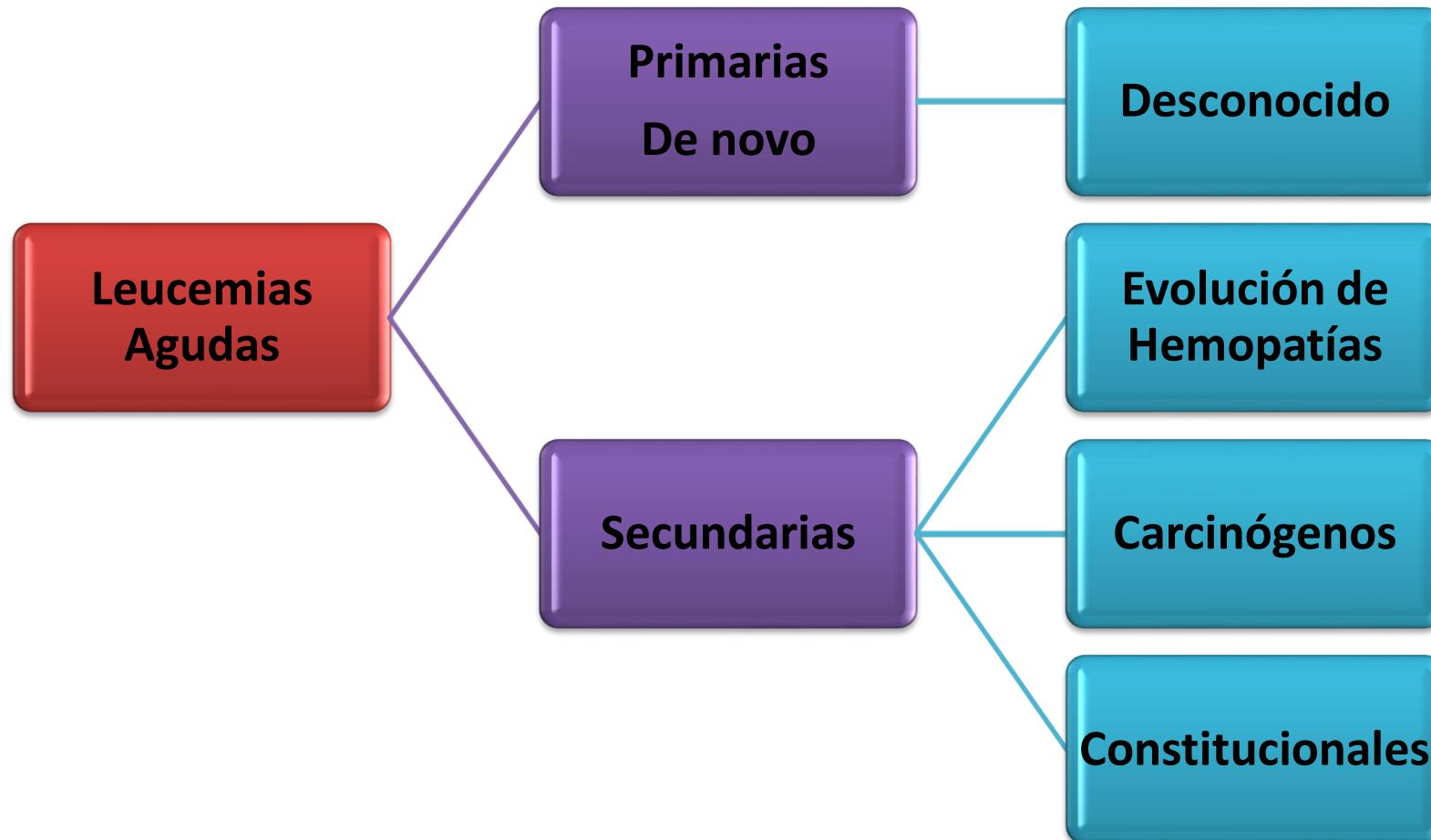


**Leucemia Linfoblástica
Aguda**



**Leucemia de linaje
ambiguo (< 10%)**

Clasificación



Diagnóstico Diferencial

- LLA con corticoterapia → ***Desaparición de blastos***

- SMD AREB → ***Evaluar displasia***

- Bloqueo a nivel de promielocitos → ***Bastones de Auer, Translocación.***

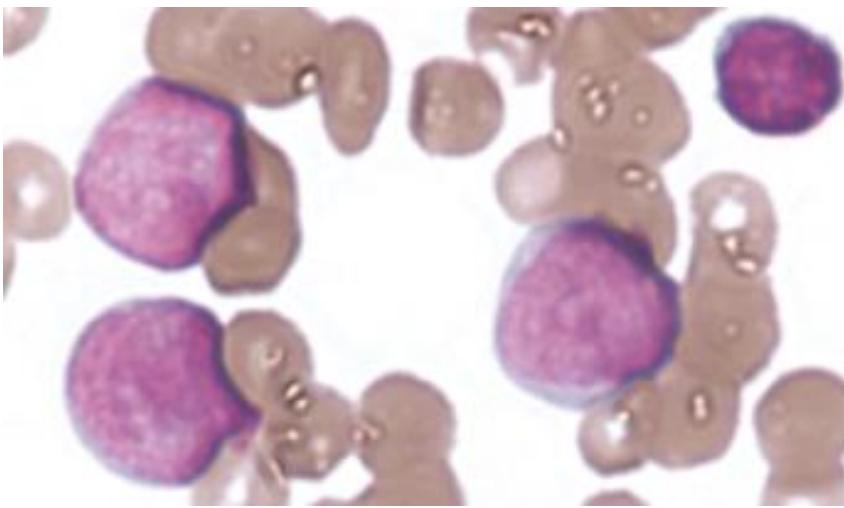
- LMC en crisis blástica → ***Cromosoma Ph y otras anomalías cromosómicas***

Diagnóstico Diferencial

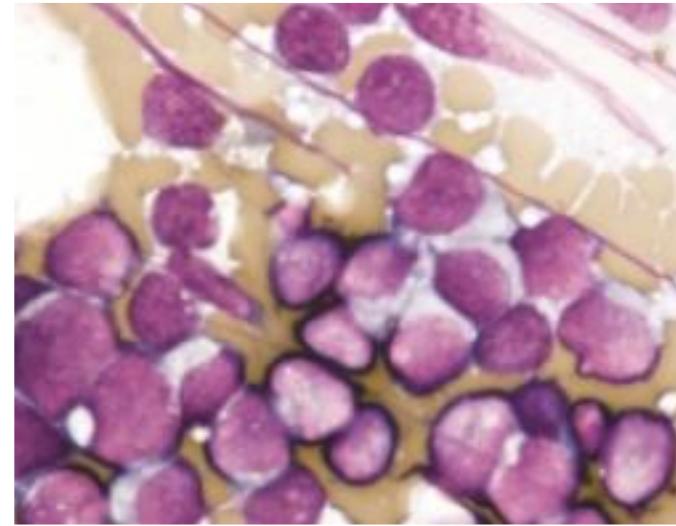
- Mononucleosis infecciosa
- Reacciones leucemoides linfoides
- Metástasis medulares masivas (neuroblastoma, rhabdомiosarcoma, sarcoma de Ewing, Ca.anaplásico de pulmón)
- Localizaciones medulares de linfomas.

**Serología
clínica**

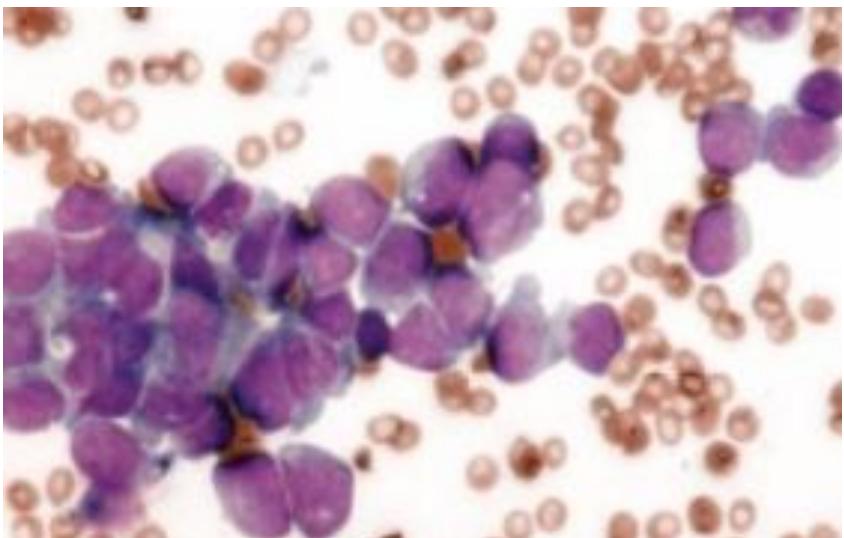
Ausencia de blastos hematopoyéticos y reacción leucoeritroblástica en sp; positividad de las células neoplásicas por Ac específicos.



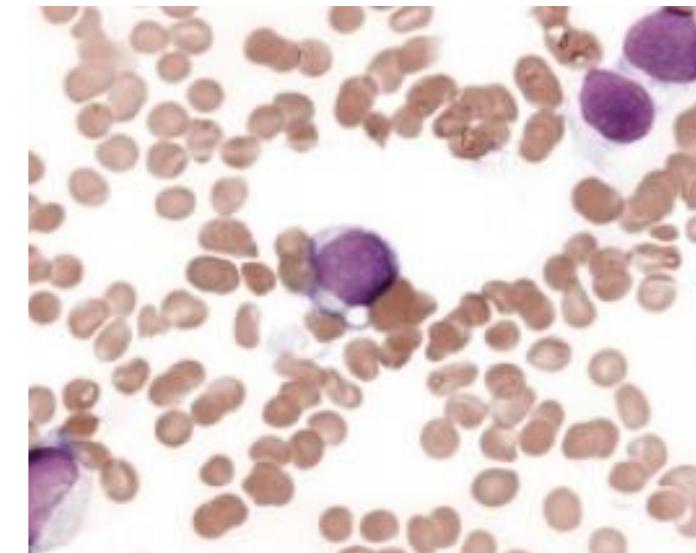
LLA



Sarcoma de Ewing

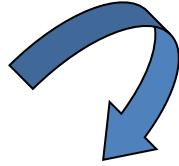


Neuroblastoma



Rhabdomyosarcoma

Etiología



- La mayoría carecen de etiología clara

posiblemente multifactorial

Factores predisponentes:

- Factores genéticos(gemelos univitelinos, enf. genéticas).
- Anomalías cromosómicas (Síndrome de Down-Anemia de Fanconi)
- Inmunodeficiencias congénitas
- Radiaciones ionizantes (radioterapia-bomba atómica)
- Fármacos mielotóxicos
- Enfermedades inmunológicas
- Virus (HTLV-I, HTLV-II, Epstein-Barr)

Etiología en niños

- La mayoría no tiene una predisposición definida.
- Defectos genéticos predisponentes: *Sínd. de fragilidad cromosómica y deterioro de la reparación del DNA* (A.de Fanconi, ataxia telangiectasia, Sínd. de Bloom).
- *Niños con alteraciones genéticas de la mielopoyesis* (Sínd. de Kostmann, Anemia de Blackfan-Diamond).
- *Sínd. de Down*: riesgo 15 veces superior en los 10 primeros años de vida. Primeros años → más frecuente LMA (M7). Luego → LLA/LMA: 4/1.
- Factores ambientales: radiaciones ionizantes , citostáticos, agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa.

Table 11
Cytotoxic Agents Implicated in the Development of Therapy-Related Myeloid Neoplasms

Class/Agent
Alkylating agents
Busulfan
Carboplatin
Carmustine
Chlorambucil
Cisplatin
Cyclophosphamide
Decarbazine
Dihydroxybusulfan
Lomustine
Mechlorethamine
Melphalan
Mitomycin C
Procarbazine
Semustine
Thiotepa
Topoisomerase II inhibitors
Bimolane
Dactinomycin
Daunorubicin
Doxorubicin
4-Epi-doxorubicin
Etoposide
Mitoxantrone
Rezoxane
Teniposide
Antimetabolites
Fludarabine
6-Mercaptopurine
Methotrexate
Antimicrotubule agents
Docetaxel
Paclitaxel
Vinblastine
Vincristine
Radiotherapy
Usually involving large fields, eg, conditioning before bone marrow transplantation, large-field therapeutic irradiation
Growth factors
Granulocyte CSF and granulocyte-macrophage CSF in context of radiochemotherapy
Immunomodulator
Azathioprine

Therapy-related myeloid neoplasms.

Czader M, Orazi A.

Am J Clin Pathol. 2009 Sep;132(3):410-25. Review

Epidemiología

- 1 a 3 casos por cada 100.000 habitantes/ año, con ligero predominio masculino.
- LLA
 - más frecuente en niños (80 %),
 - 20 % de los casos en adultos,
 - Distribución bimodal: 2-5 años y 45 años.
- LMA
 - Más frecuente en adultos (80%), y hasta 20% del LA en niños y adolescentes.
 - Incidencia aumenta con la edad,
 - Mediana de presentación 65 años.

Epidemiología en niños

- La LA es la neoplasia más frecuente en el niño: 40 nuevos casos anuales cada un millón (hasta 15 años).
- Ligero predominio masculino.
- 80% LLA → incidencia algo mayor entre 3 y 5 años.
- 20% LMA → la incidencia de LMA aumenta en el 1º año de vida y pubertad.

Clínica

SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES: astenia, debilidad, pérdida de peso, sudoración nocturna.

SÍNTOMAS POR INFILTRACIÓN DE LA MO:

- desplazamiento *serie roja*: Anemia (palidez)
- desplazamiento *serie blanca*: Fiebre (50%), infecciones 2^a a neutropenia.
- desplazamiento *serie plaquetaria*: diátesis hemorrágicas (petequias, sangrado) por la plaquetopenia.

SÍNTOMAS POR INFILTRACIÓN DE ALGÚN ÓRGANO O TEJIDO: masa mediastinal , SNC

Clínica - Signos

- ▶ **Palidez**
- ▶ **Petequias, equimosis, hematomas, hemorragias retinales**
- ▶ **Hepatoesplenomegalia y/o linfadenopatía (60%), testículos**
- ▶ **Hipertrofia gingival**
- ▶ **Rash**
- ▶ **Papiledema**
- ▶ **Masa sólida “sarcoma granulocítico” → LMA**
- ▶ **Leucostasis → hipoxia, disnea, priapismo**
- ▶ **Coagulación intravascular diseminada (M3)**

Manifestaciones Clínica y de laboratorio

LMA:

- 80% anemia normocítica normocrómica de intensidad variable.
- 80-90% presentan trombocitopenia.
- 30-50% presentan fiebre.
- Infiltración meníngea al dx sólo 1%.
- Hipertrofia gingival (monocítica).
- $15-20 \times 10^9/L$ es la mediana de leucocitos; 10% supera los $100 \times 10^9/L$ (M_4 y M_5)
- 10% presentan infiltración piel.
- 10-25% demuestran linfoadenopatías y viceromegalias valorables.

Manifestaciones Clínica

LLA

- Anemia normocítica normocrómica, 28% tienen valores menores a 80g/l.
- En el 52% de los casos las plaquetas son menores a $50 \times 10^9 / L$.
- El 27% tiene leucocitos $< 5 \times 10^9 / L$, y el 16% es $> 100 \times 10^9 / L$.
- 50% demuestran linfoadenopatías y hepatosplenomegalia.
- 15% Presentan masa mediastínica (fenotipo T).
- No hay lesiones óseas ni infiltración testicular.
- MO → infiltración por blastos linfoides sin signos de dishemopoiesis.
- Afección neuromeníngea (5-10%).

Manifestaciones Clínica en niños

- Suele presentarse en forma subaguda (varios días o semanas).
- Cansancio, malestar, anorexia, fiebre, infecciones de curso prolongado, hemorragias cutáneas (petequias, equimosis), dolores en extremidades y en abdomen.

Laboratorio

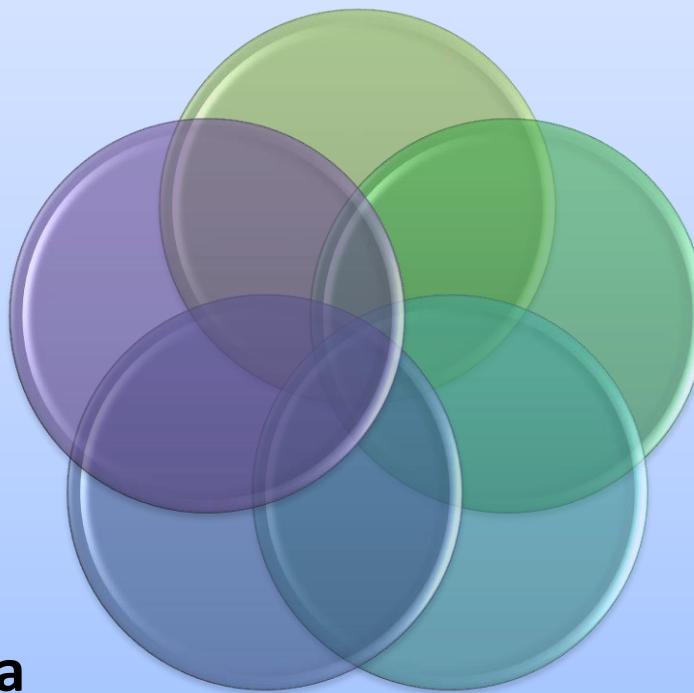
Anemia, 80%
normocítica,
normocrómica

LDH elevada

Trombocitopenia

Hiperuricemia

Leucocitosis

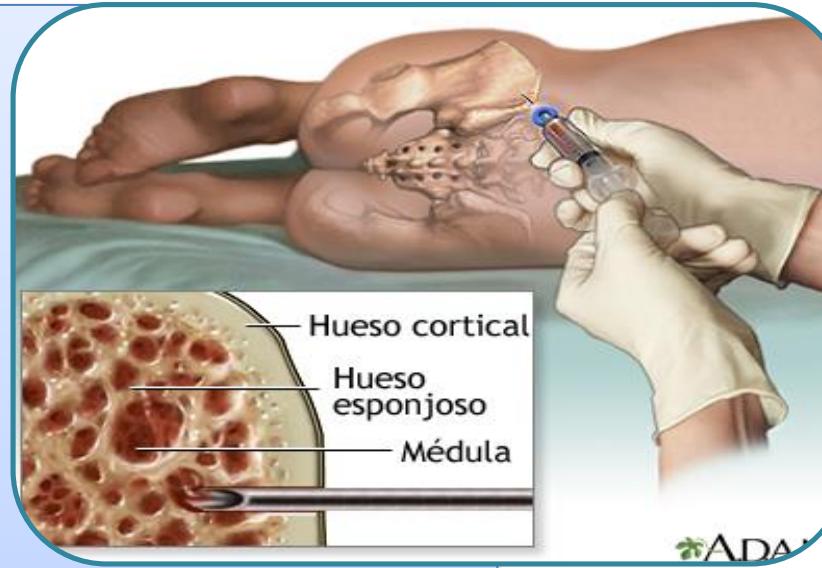


Laboratorio

- ALTERACIÓN
 - SERIE BLANCA
 - SERIE ROJA
 - SERIE PLAQUETARIA
- DEMOSTRACIÓN DE BLASTOS EN SANGRE Y MÉDULA ÓSEA.

Cómo se realiza el diagnóstico?

- ANALIZADORES AUTOMÁTICOS.
- EXTENDIDOS DE SANGRE PERIFÉRICA.
- EXTENDIDOS DE MÉDULA ÓSEA.
- CITOQUÍMICA DE EXTENSIONES MO.
- CITOMETRÍA DE FLUJO DEL ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA PARA TIPIFICAR LA LEUCEMIA.
- CITOGENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR.



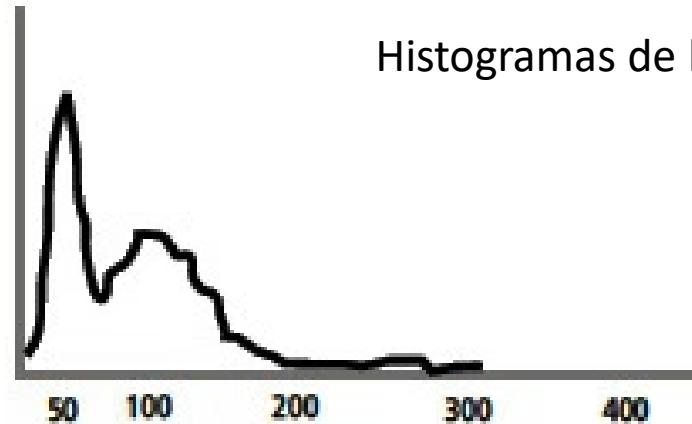
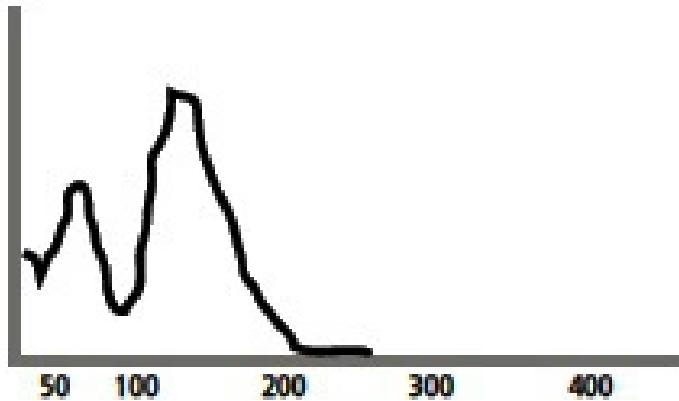
Cómo se realiza el diagnóstico?

- Anamnesis y examen físico.
- Hemograma, frotis de sangre periférica.
- Química: LDH, ac. Úrico, TP, KPTT, fibrinógeno, ATIII, PDF, DD, panel de química.
- Serología pretransfusional, grupo y factor.
- Biopsia y aspirado de médula ósea:
 - * Citoquímica
 - * Inmunofenotipo
 - * Citogenética
 - * Biopsia: aspirado seco, SMD, > 60 años, citopenias de larga evolución.
- Estudios Moleculares:
 - * FISH
 - * PCR.
- Punción Lumbar.
- Rx/TAC de tórax y Senos paranasales.
- Ecografía de Abdomen.
- Ecocardiograma.
- TAC/RNM de cerebro.
- Test de embarazo (mujeres en edad fértil)
- Evaluación testicular.
- Evaluación odontológica, oftalmológica y psicológica.
- Estudio de histocompatibilidad.

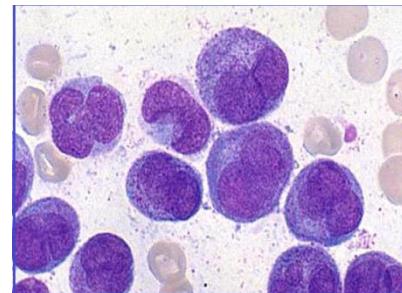
Cómo se realiza el diagnóstico?

- Examen de SP y MO.
- $\geq 20\%$ de blastos en sp o MO (excepto LMA con t(15;17), t(8;21), t(16;16), inv 16 y algunos casos de eritroleucemia).
- Se cuentan como blastos: mieloblastos, monoblastos, promonocitos, promielocitos (M3) y megacarioblastos.

Hemograma automatizado



Histogramas de leucocitos

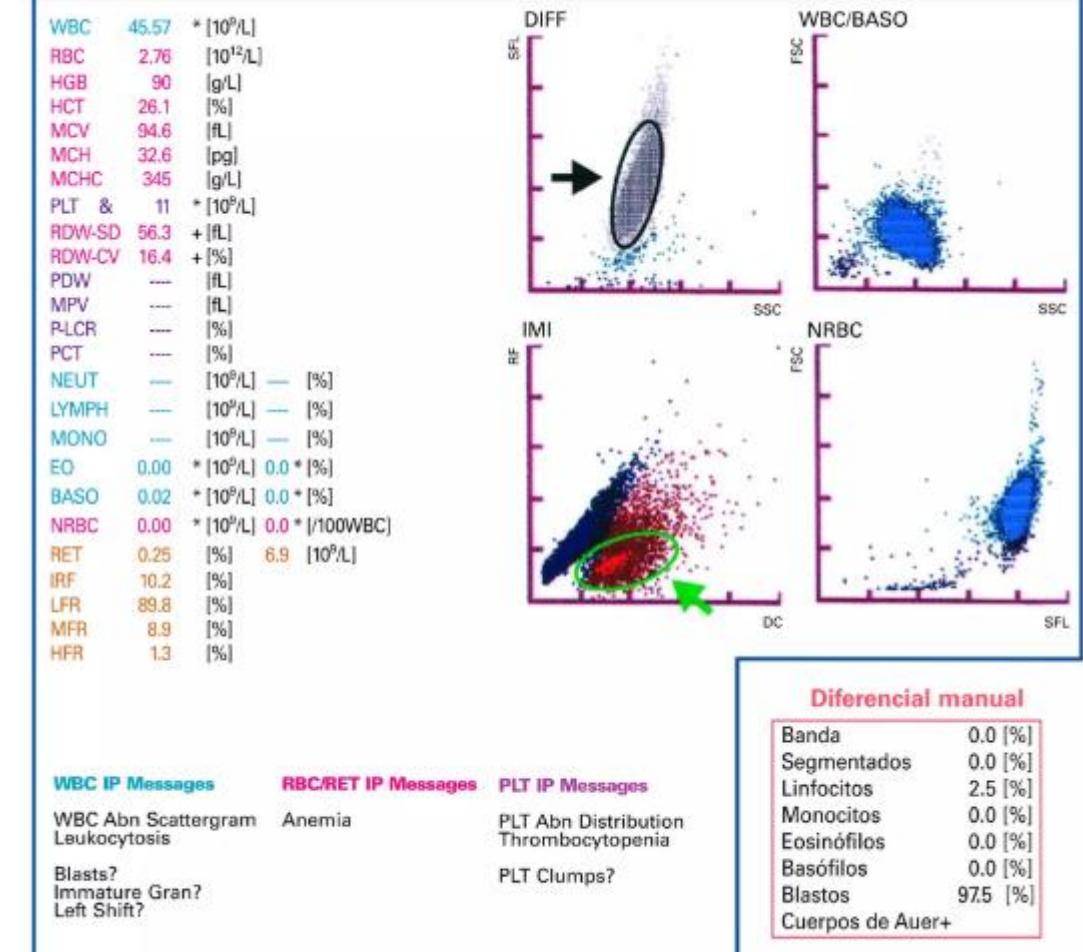
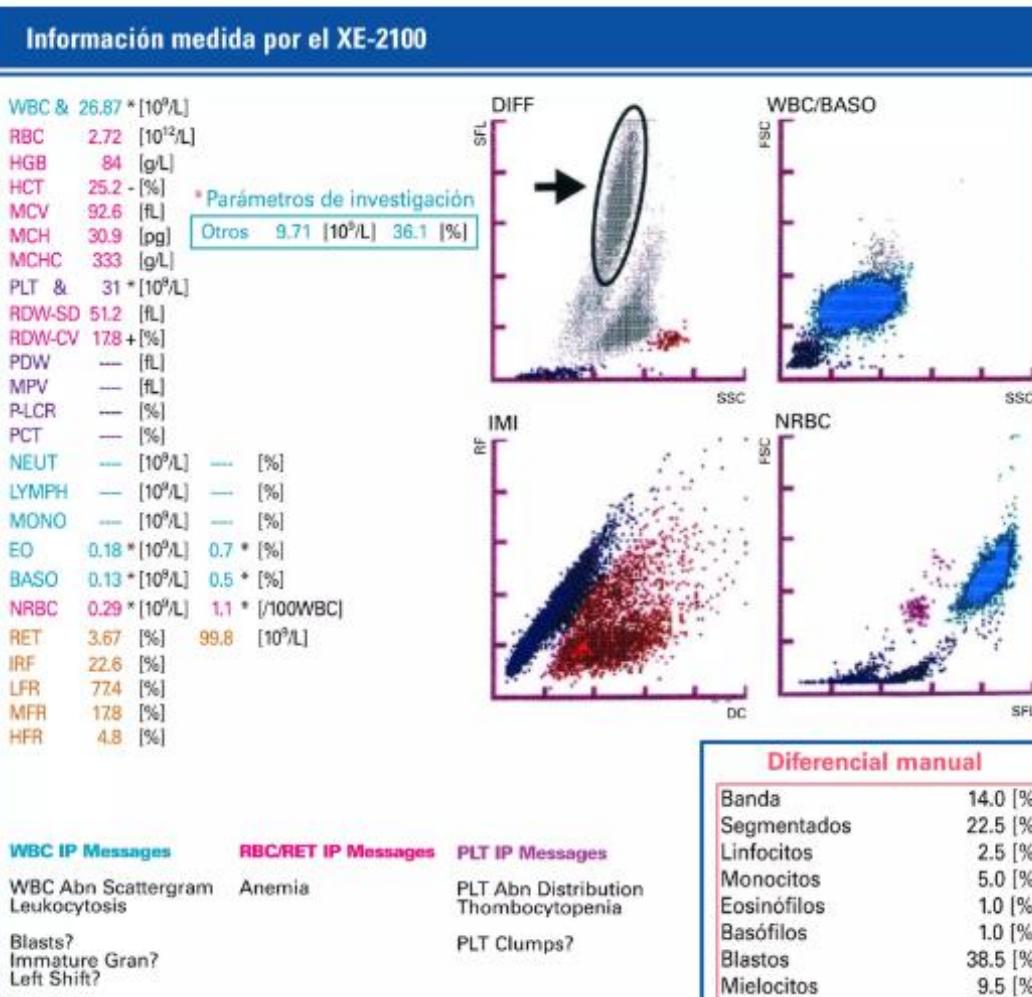


Blastos, promielocitos.

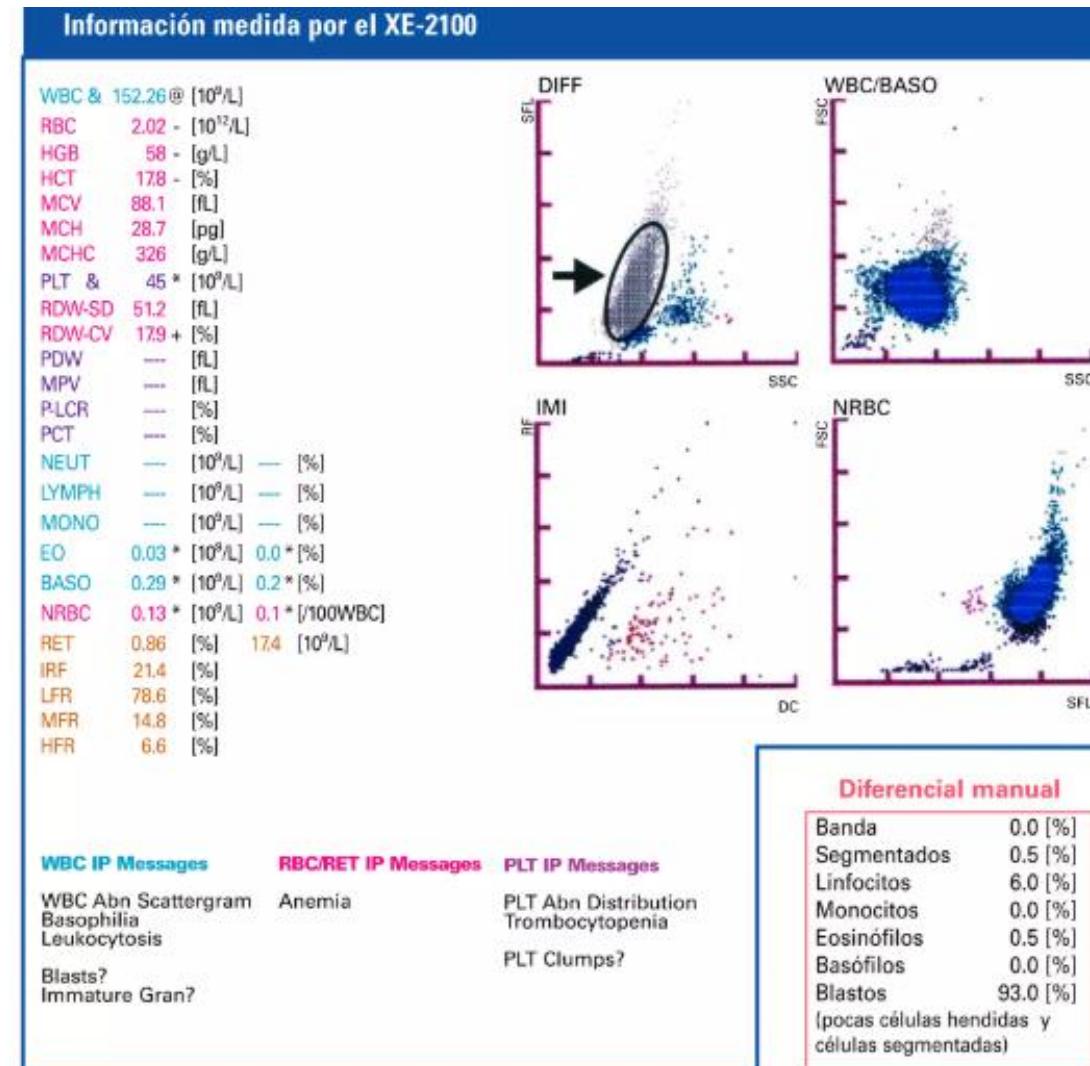
Aumento cónico de células medianas con pérdida de arquitectura

Hemograma automatizado

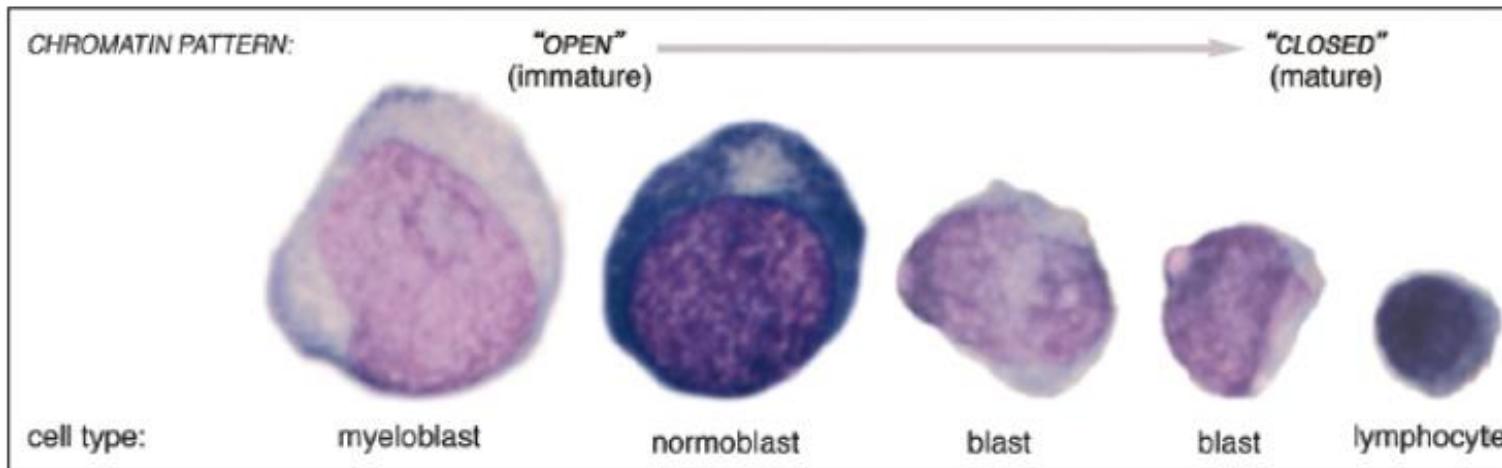
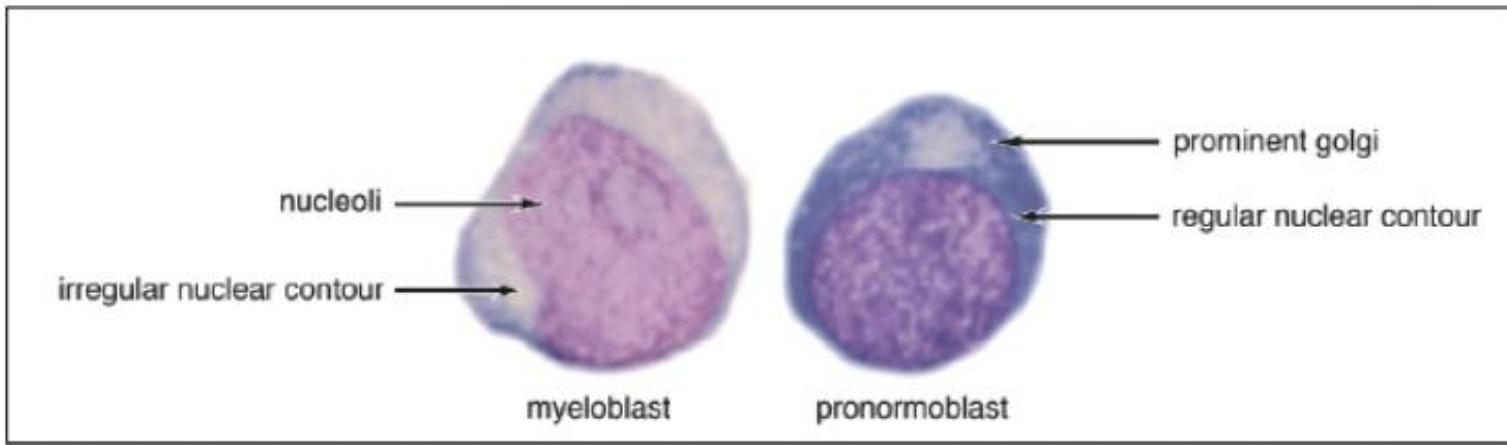
● Información del XE-2100



Hemograma automatizado

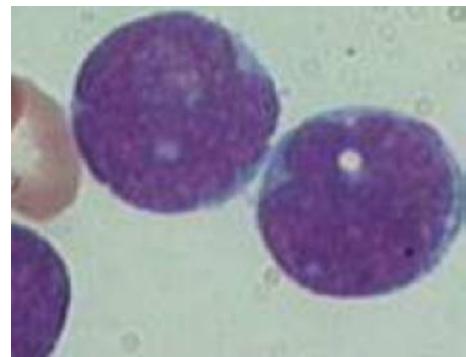
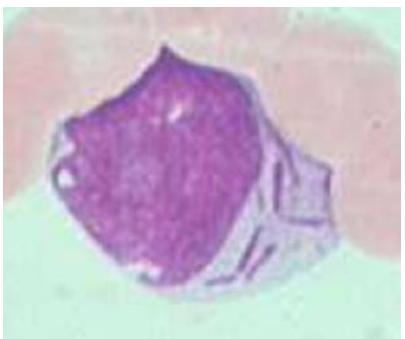


Morfología



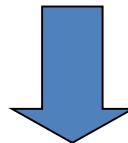
Principales características y diferencias

	LMA	LLA
Presentación clínica	<ul style="list-style-type: none">.Síntomas constitucionales más marcados (fiebre,anorexia..).sangrado mucosa oral, epistaxis, púrpura, petequias).adenopatías	<ul style="list-style-type: none">. fiebre frecuente.hepatoesplenomegalia y linfadenopatía (como expresión de enfermedad extramedular).petequias, púrpura.dolores óseos
Morfología de los blastos en el subtipo más frecuente	<ul style="list-style-type: none">.grandes.núcleo irregular.cromatina irregular.citoplasma abundante con gránulos y B de Auer	<ul style="list-style-type: none">.pequeño.núcleo grande.cromatina homogénea.citoplasma escaso
Citoquímica	<ul style="list-style-type: none">.MPO.SB.Esterasas inespecíficas	<ul style="list-style-type: none">. Ac periódico de Schiff. F Acida (células T)
Inmunofenotipo	CD13, CD14, CD33	<ul style="list-style-type: none">.cél B: CD10, CD19, CD22, TdT.cél T: CD3,CD7 CD5, CD2, TdT



Clasificación Morfológica

FAB (1976)



LINFOBLÁSTICA

L1

L2

L3

Tamaño celular
Morfología Nuclear
Nucleolos
Basofilia citoplasmática
Vacuolas citoplasmáticas

L1: cels pequeñas

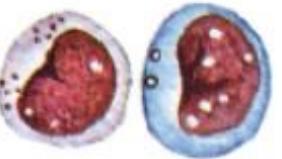
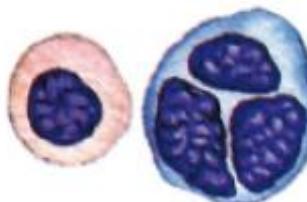
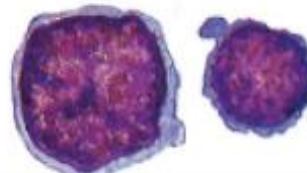
L2: cels pequeñas y grandes

L3: tipo Burkitt.

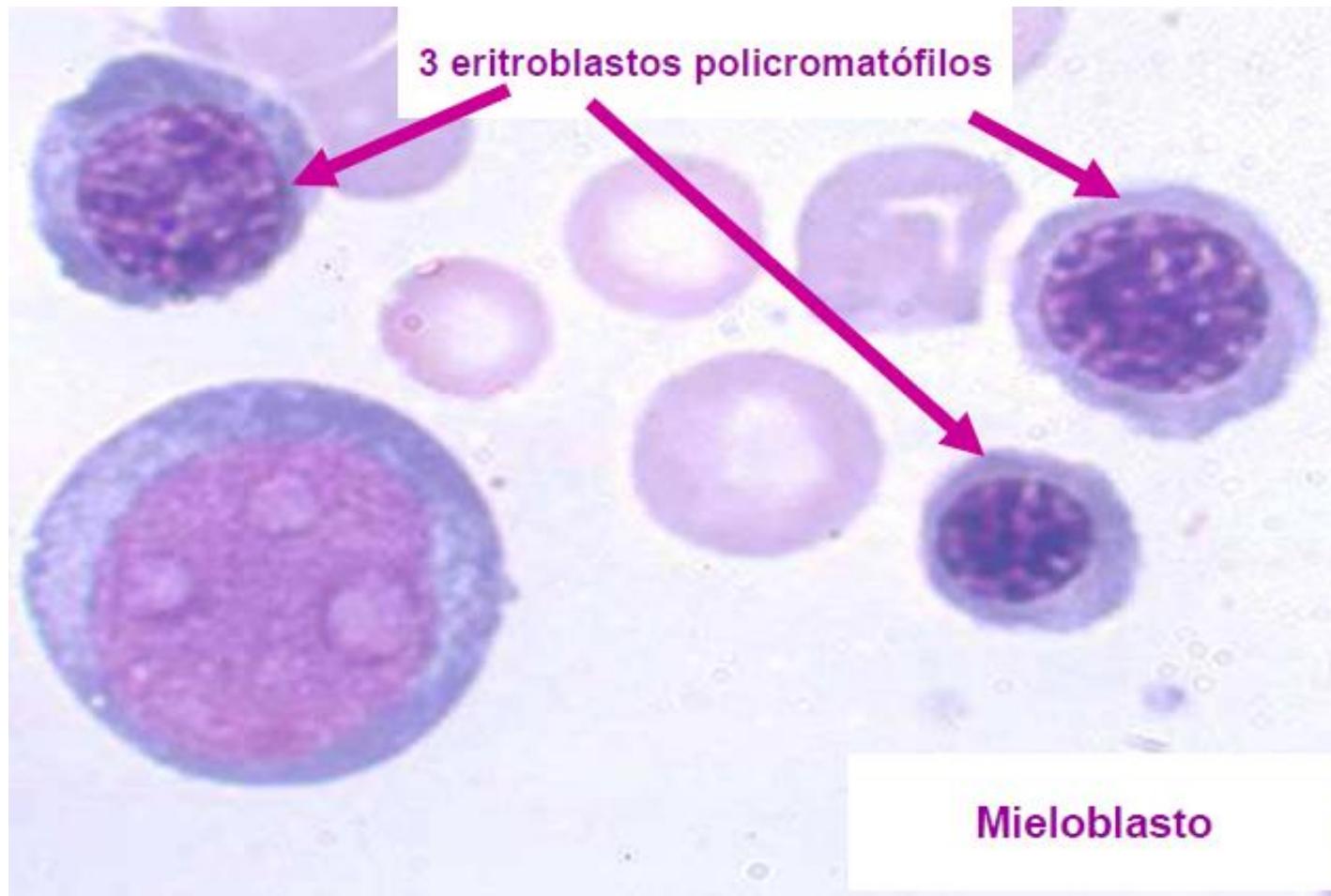
MIELOBLÁSTICA

M0 minimamente diferenciada
M1 Sin maduración
M2 Con maduración
M3 promielocitica
M4 mielomonocitica
M5 monoblástica
M6 eritroleucemia
M7 megacarioblástica

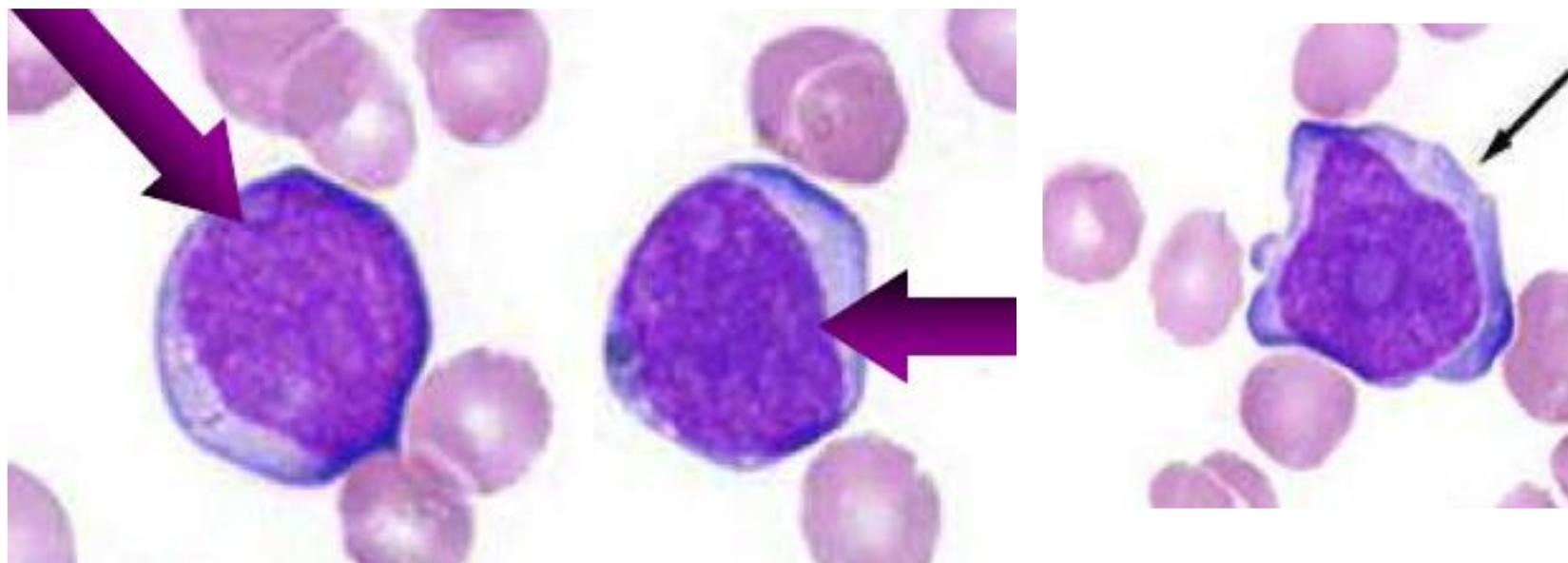
MORPHOLOGY	CLASSIFICATION	NUCLEUS	NUCLEOLUS	CHROMATIN	CYTOPLASM
	L1 ACUTE LYMPHOBLASTIC (principally pediatric)	Uniformly round, small	Single, indistinct	Slightly reticulated with perinucleolar clumping	Scant, blue
	L2 LYMPHOBLASTIC (principally adult)	Irregular	Single to several, indistinct	Fine	Moderate, pale
	L3 BURKITT-TYPE	Round to oval	Two to five	Coarse with clear parachromatin	Moderate blue, prominently vacuolated
	M0 MYELOBLASTIC (minimally differentiated)	Round to oval	Single to multiple, distinct	Fine to coarse	Scant, non-granulated
	M1 MYELOBLASTIC (without maturation)	Round to oval	Single to multiple, distinct	Fine	Scant, variably granulated
	M2 MYELOBLASTIC (with maturation)	Round to oval	Single to multiple, distinct	Fine	Moderate azurophilic granules with or without Auer rods
	M3 MYELOCYTIC	Round to indented to lobed, "cottage-loaf"	Single to multiple, (granules may obscure)	Fine	Prominent azurophilic granules and/or multiple Auer rods

	M4 MYELOMONOBLASTIC (biphasic M1 and M5)	Round to indented, folded	Single to multiple, distinct	Fine	Moderate, blue to gray, may be granulated
	M5 MONOBLASTIC	Round to indented, folded	Single to multiple, distinct	Variable, lacy or rosy	Scant to moderate, gray-blue, dustlike lavender granules
	M6 ERYTHROBLASTIC	Single to bizarre multinucleated, multilobed	Single to multiple, distinct	Open "megaloblastoid"	Abundant, red to blue
	M7 MEGAKARYOBLASTIC	Round to oval	Single to multiple, distinct	Slightly to moderately reticulated	Scant to moderate, gray-blue, with blebbing

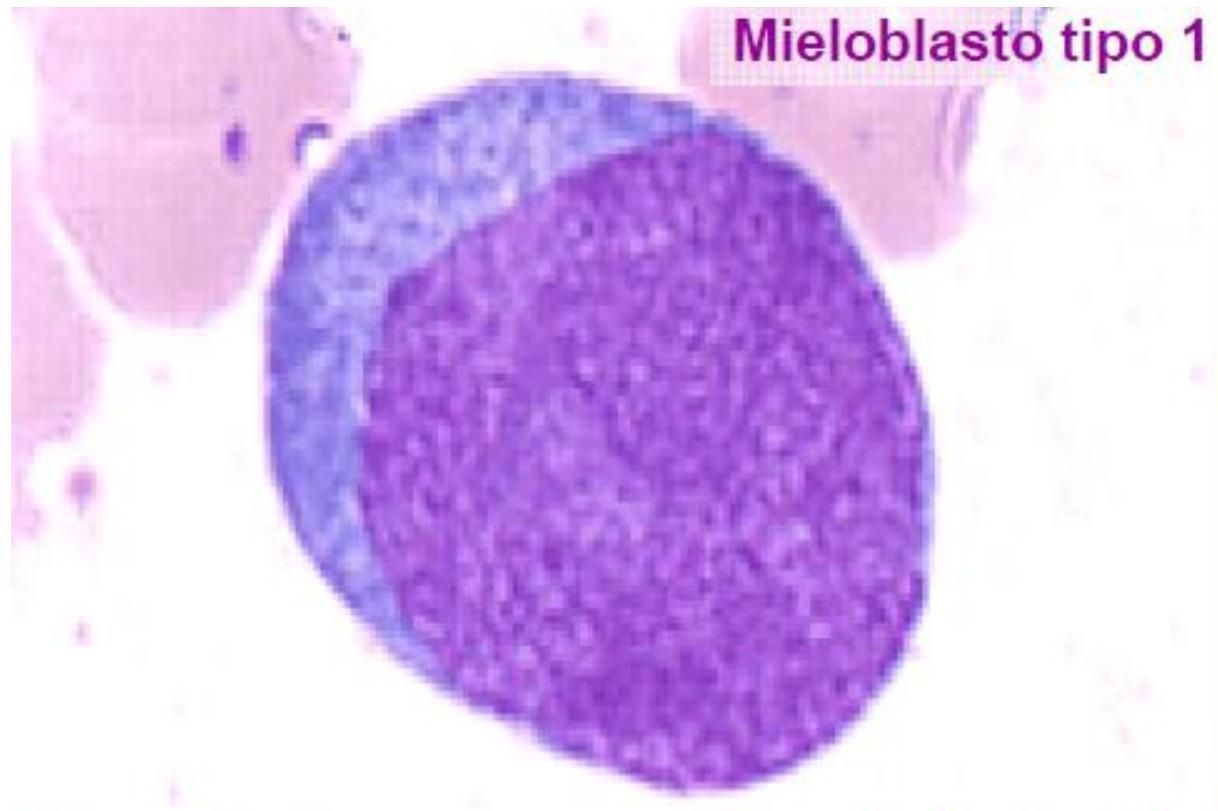
Mieloblastos



Mieloblastos



Mieloblastos

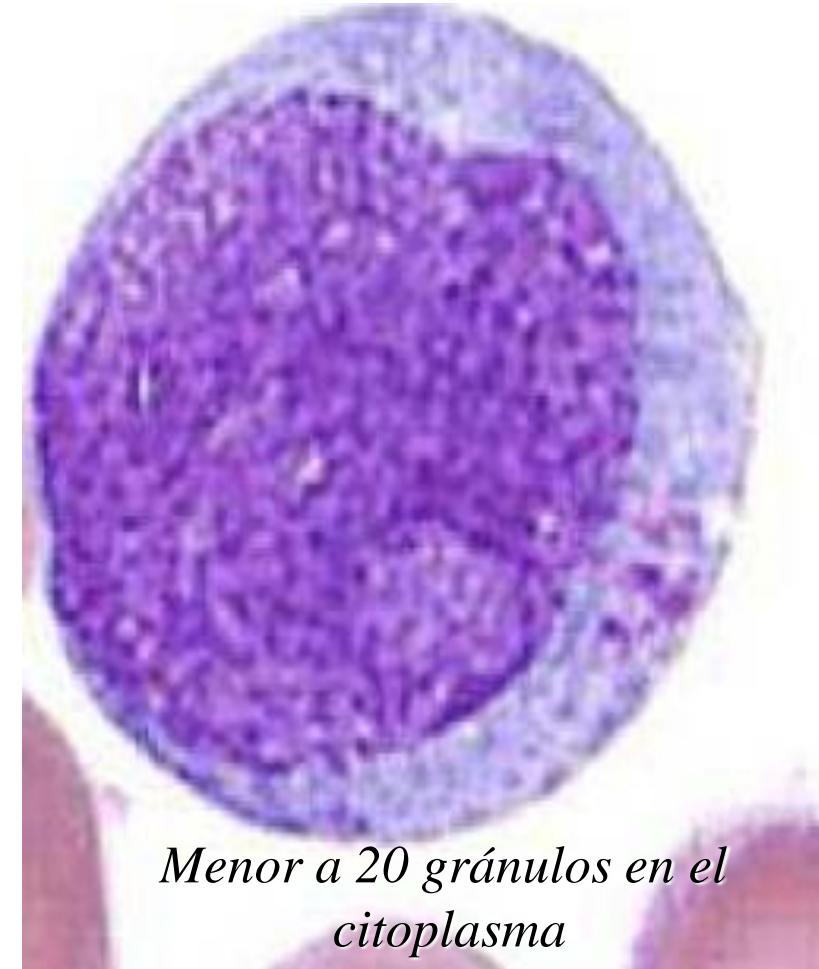


Sin gránulos y con un pattern delicado de cromatina

Mieloblastos tipo II

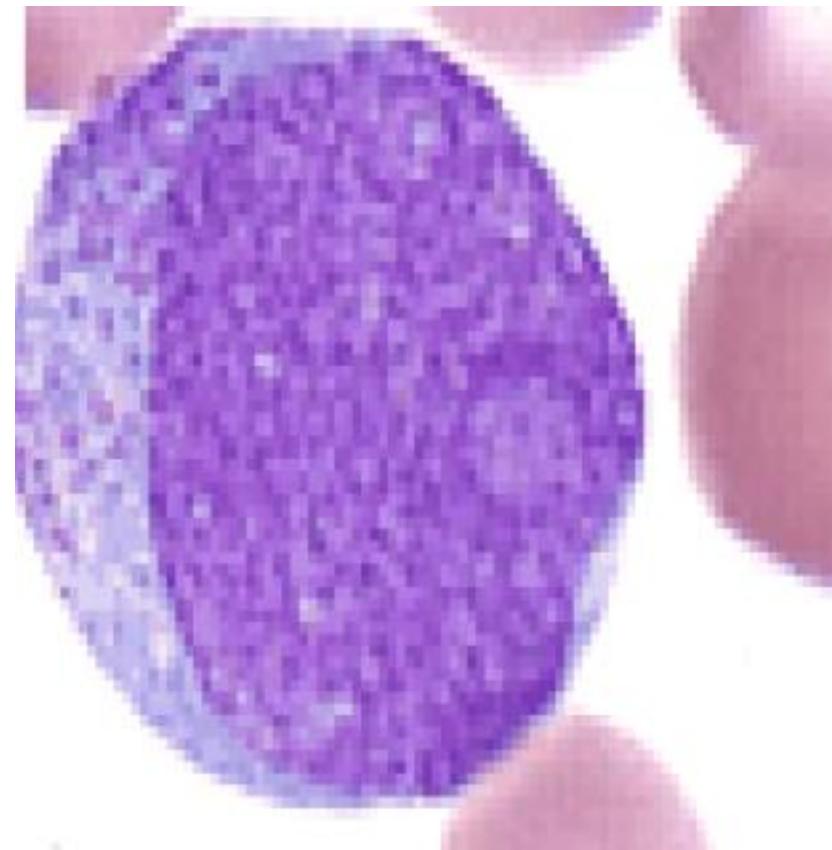
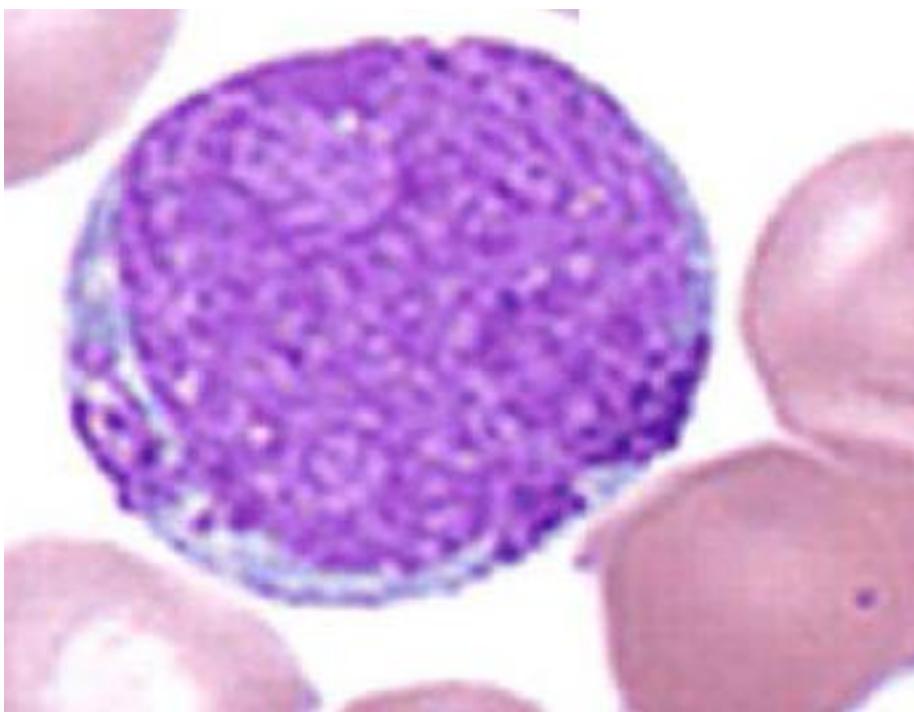


*Pequeño número de gránulos acumulados
en un sector del citoplasma*

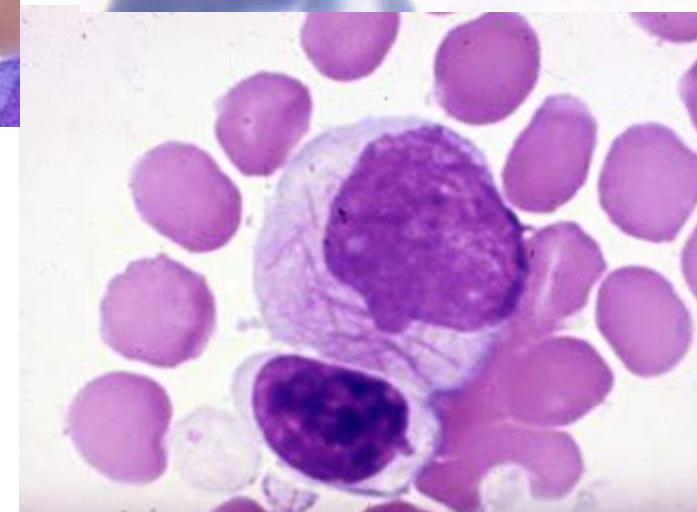
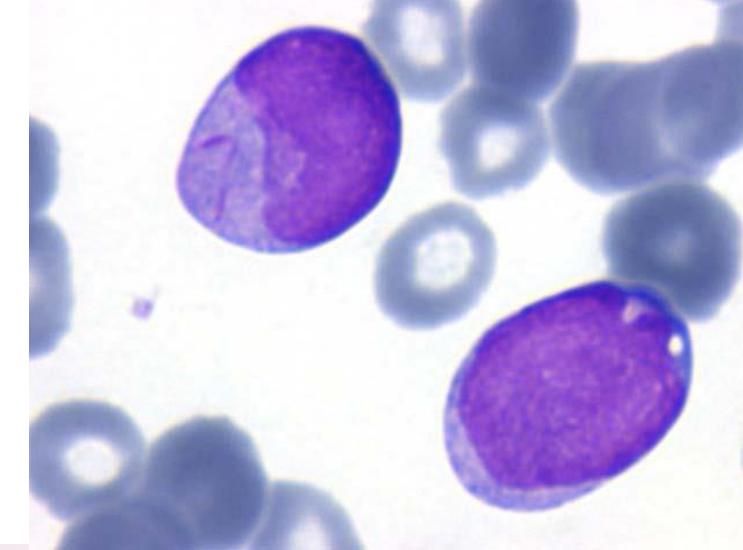
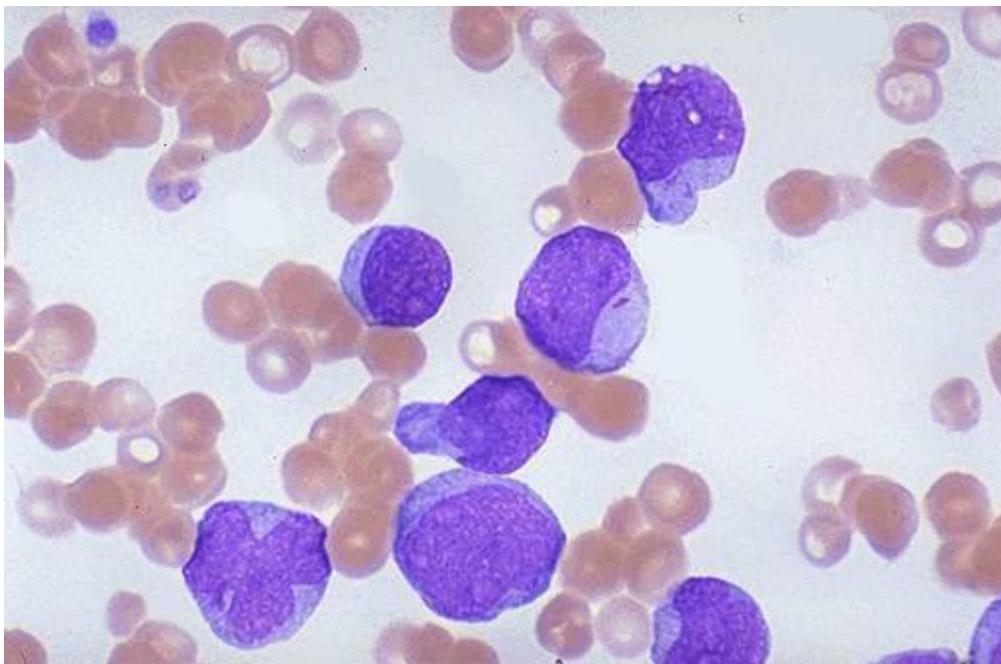


*Menor a 20 gránulos en el
citoplasma*

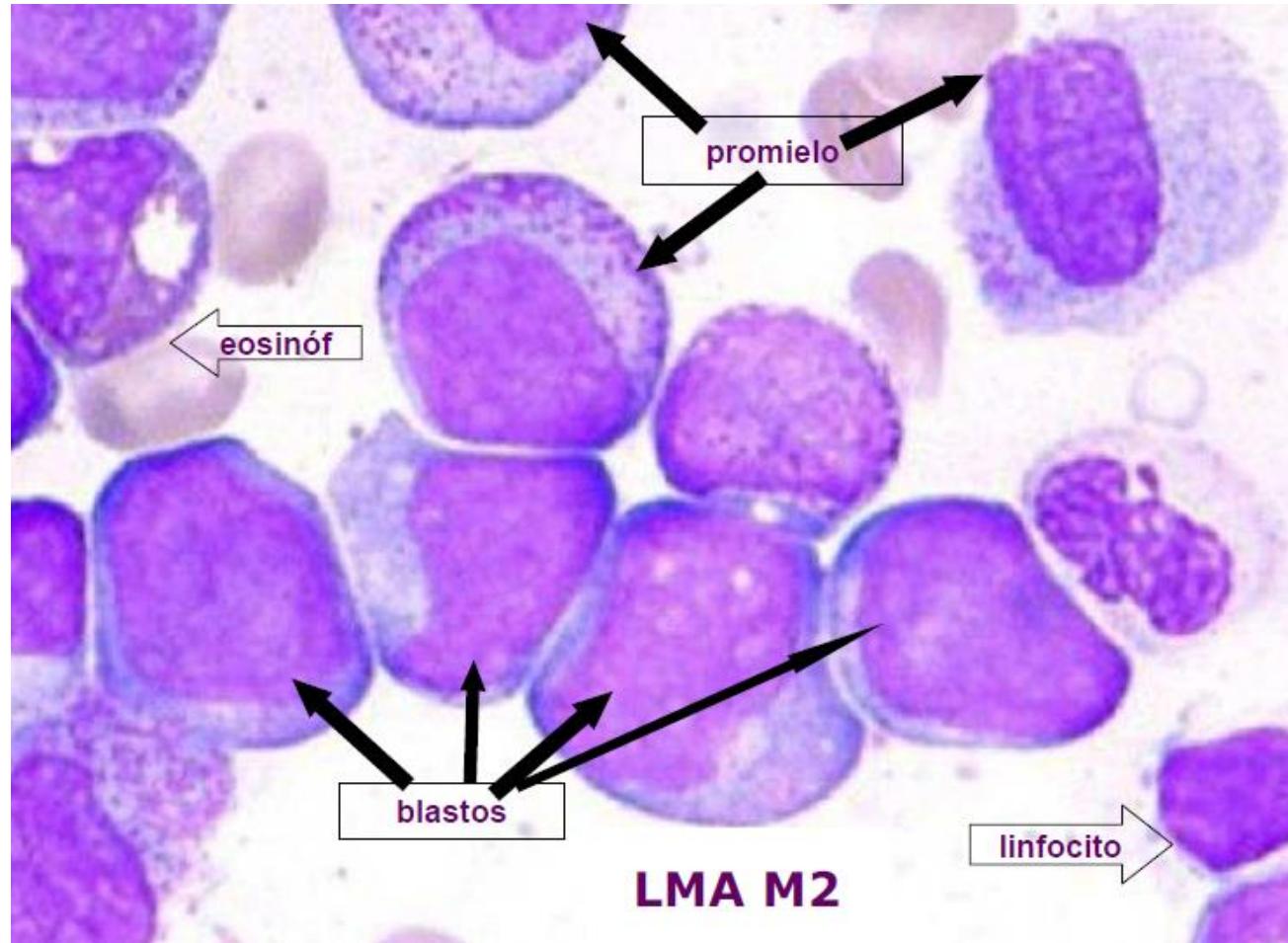
Mieblastos tipo III



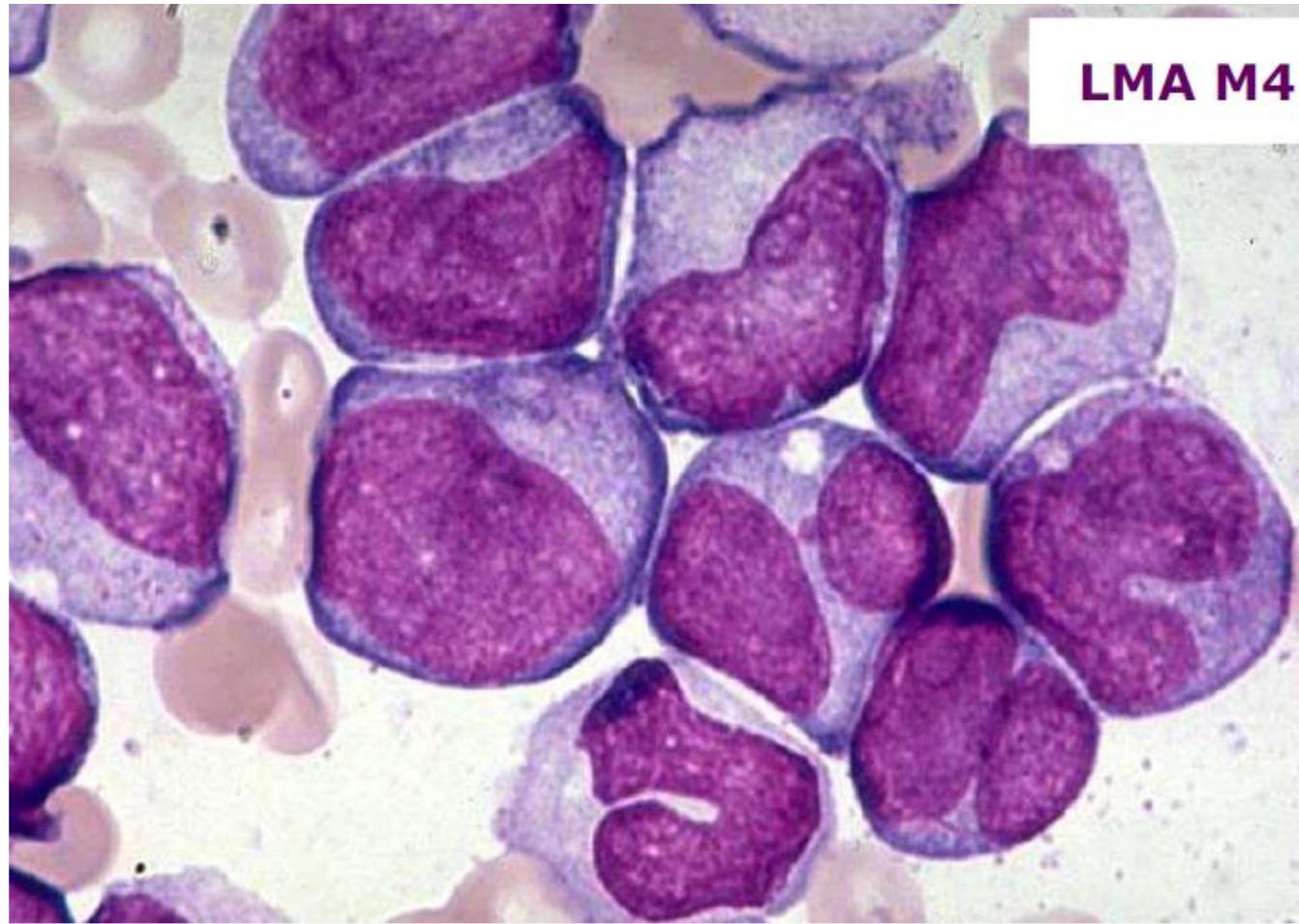
Batones de Auer



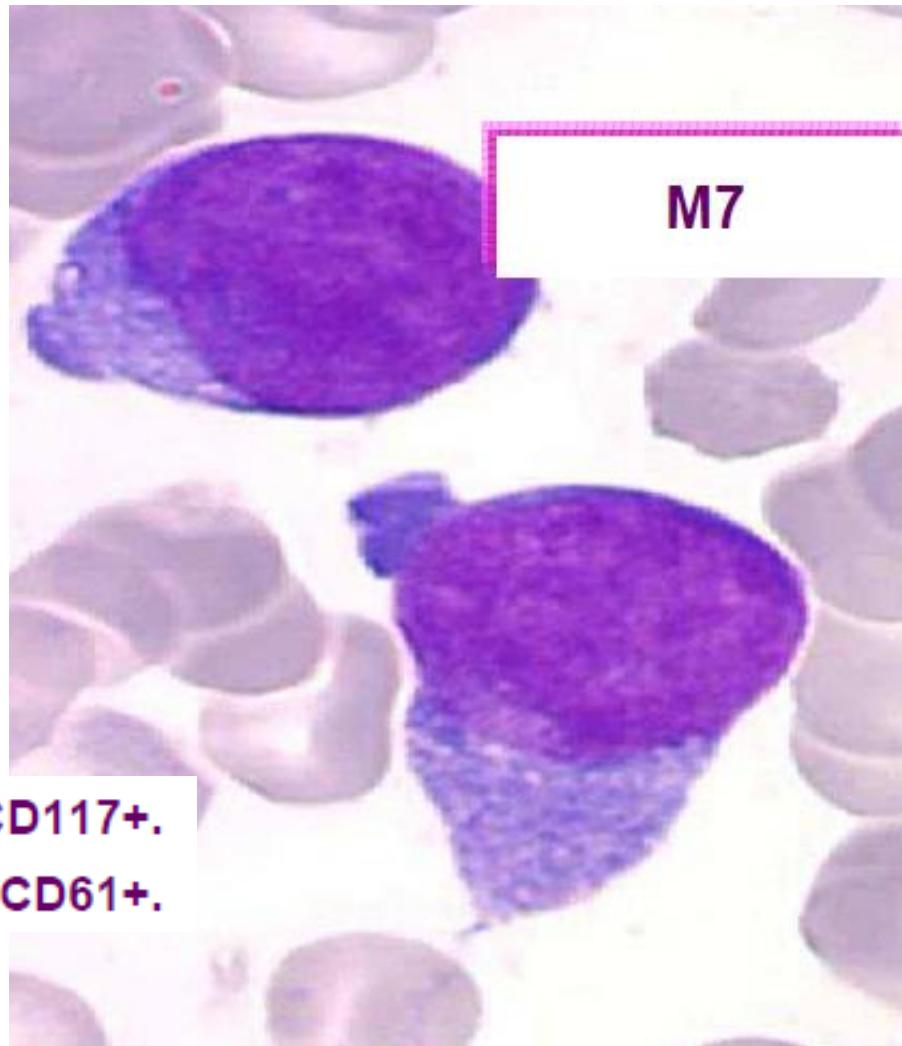
Mieloblastos



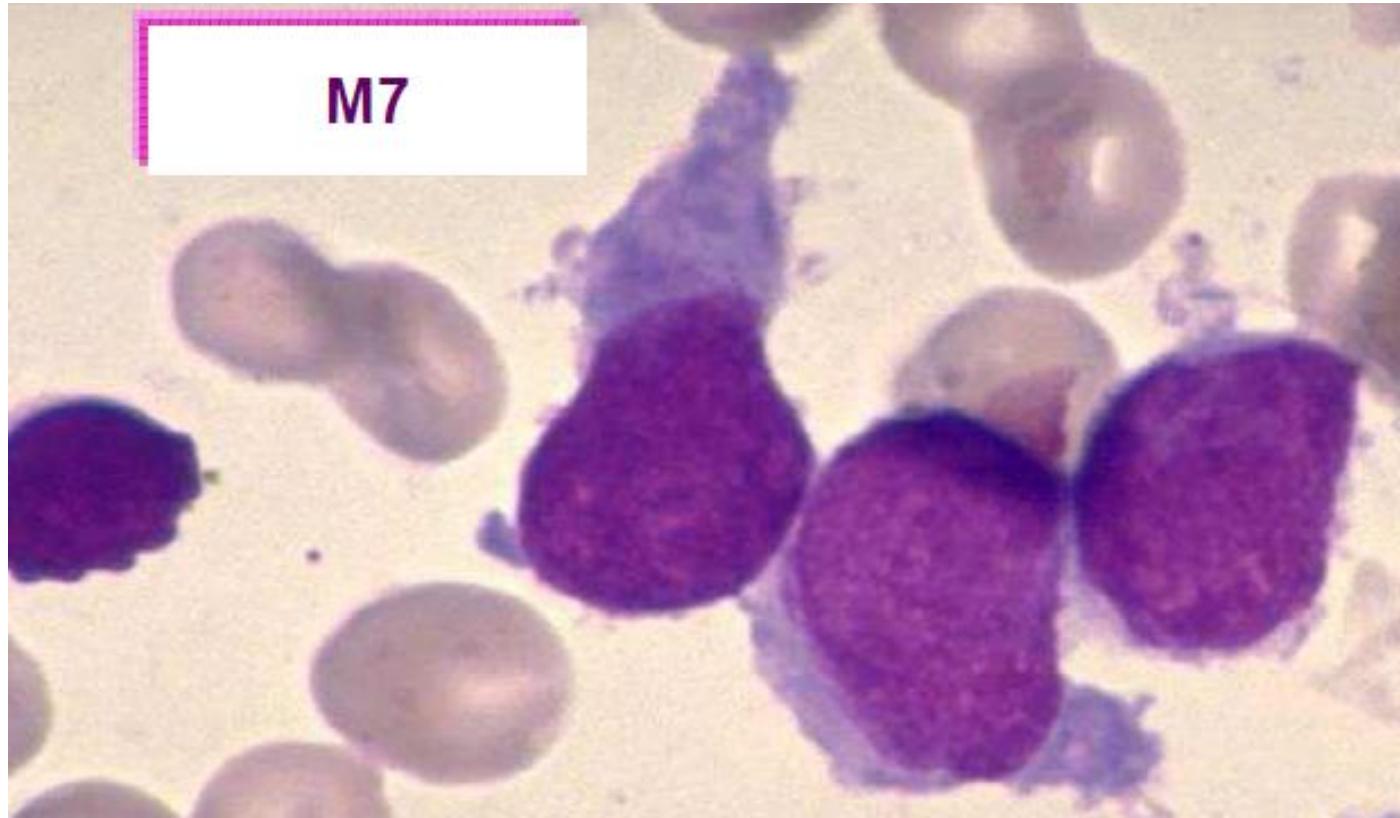
Mieloblastos

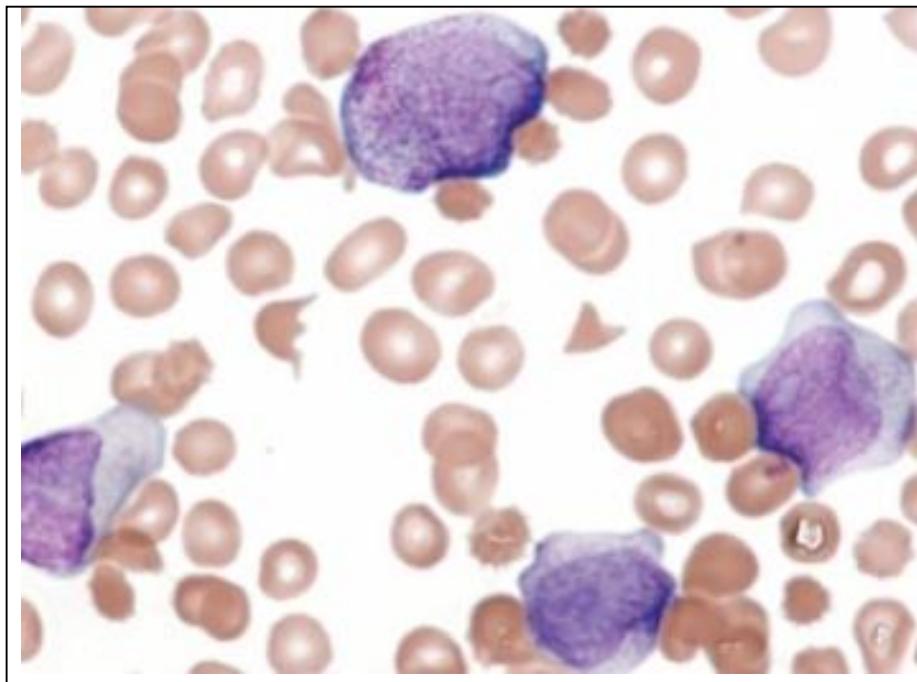


Mieloblastos

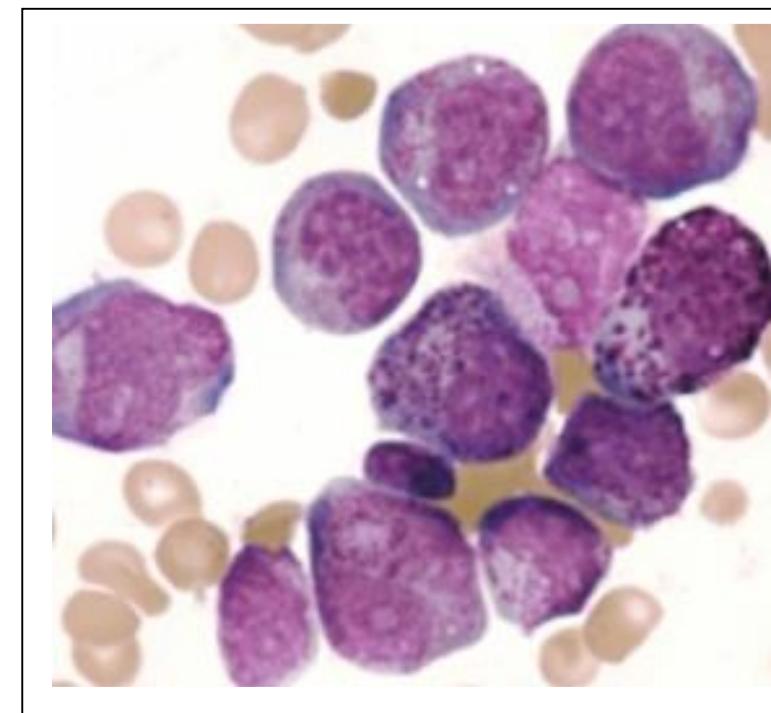


Mieloblastos

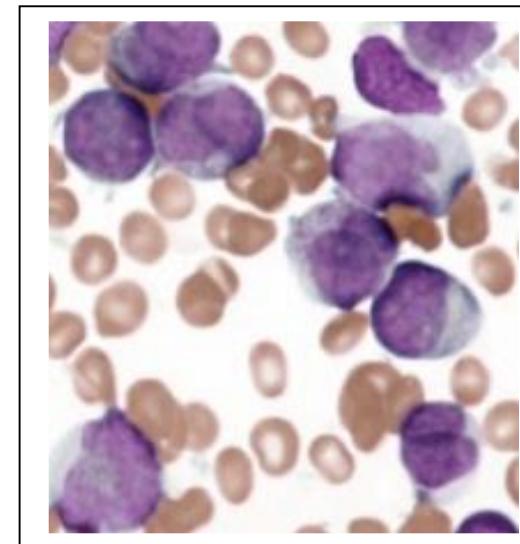
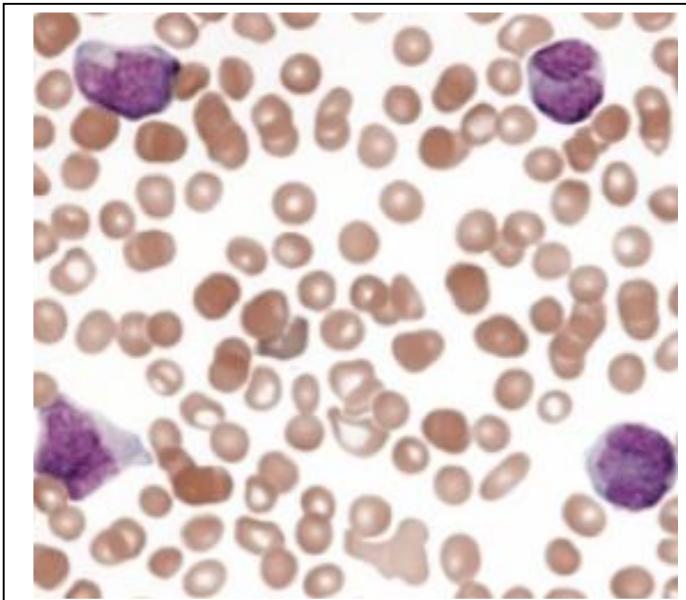
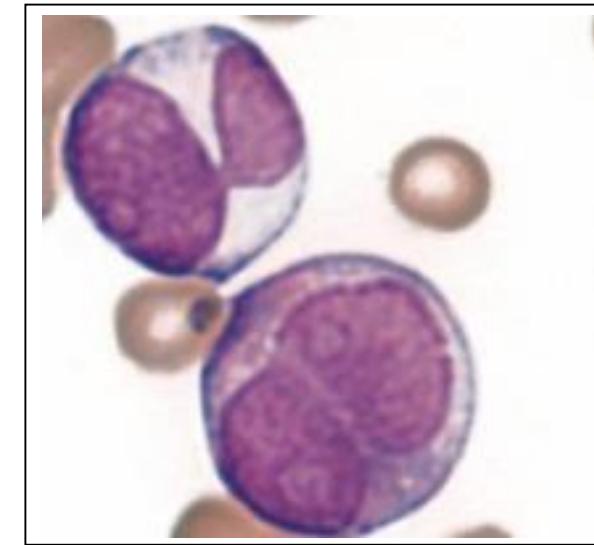
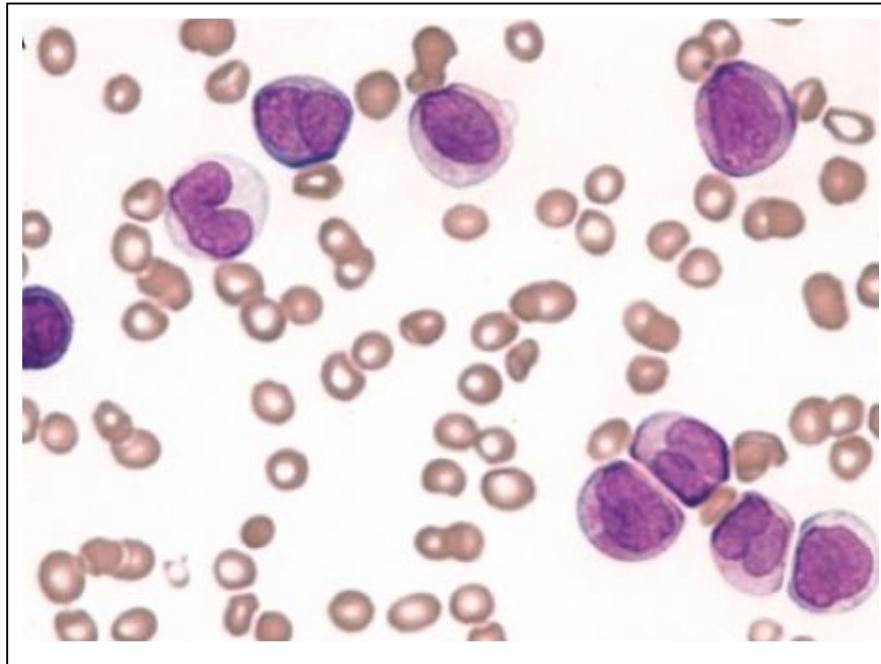




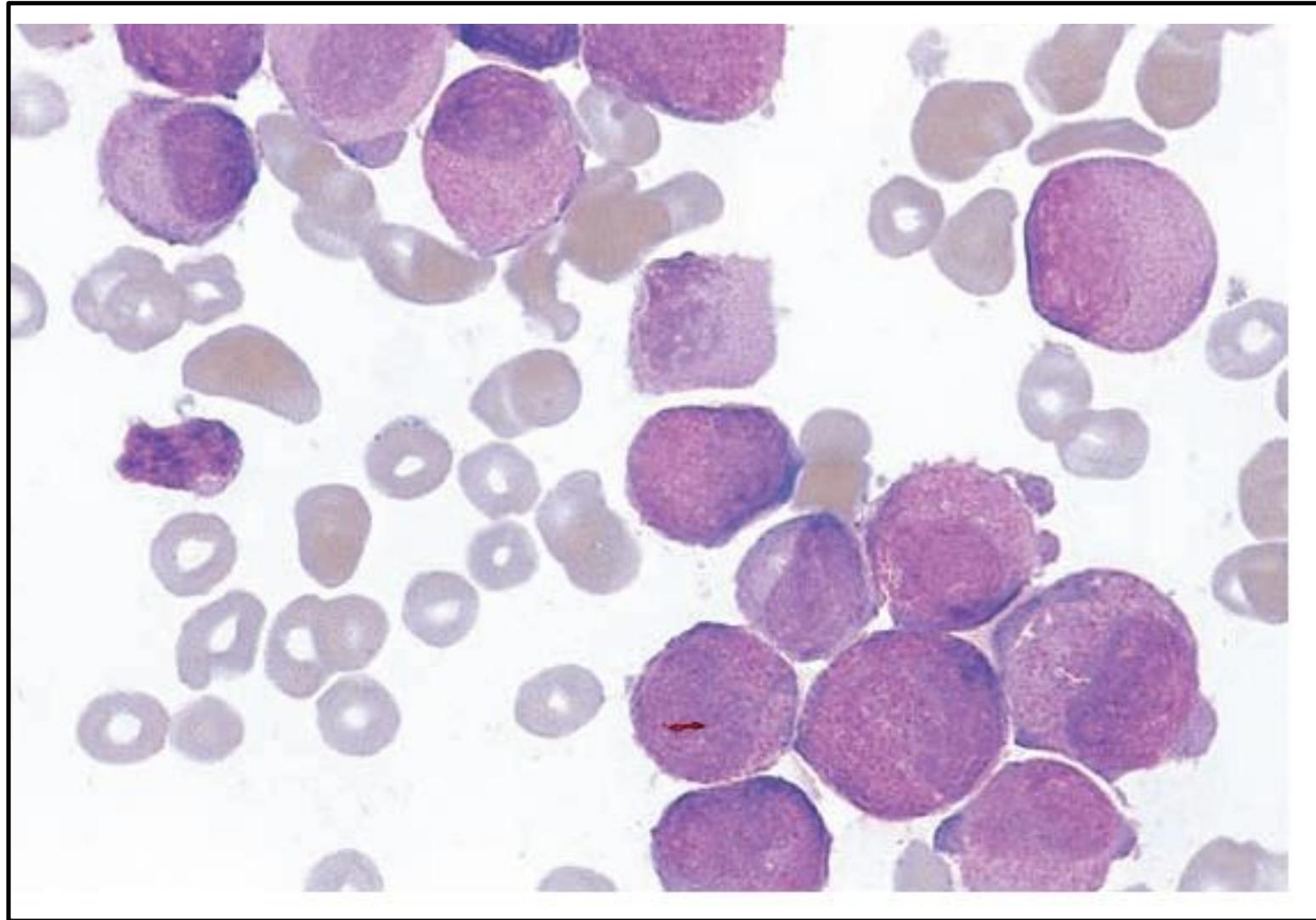
Promielocitos LPA



LPA variante
microgranular



Promielocitos LPA



Leucemias Linfoides Agudas

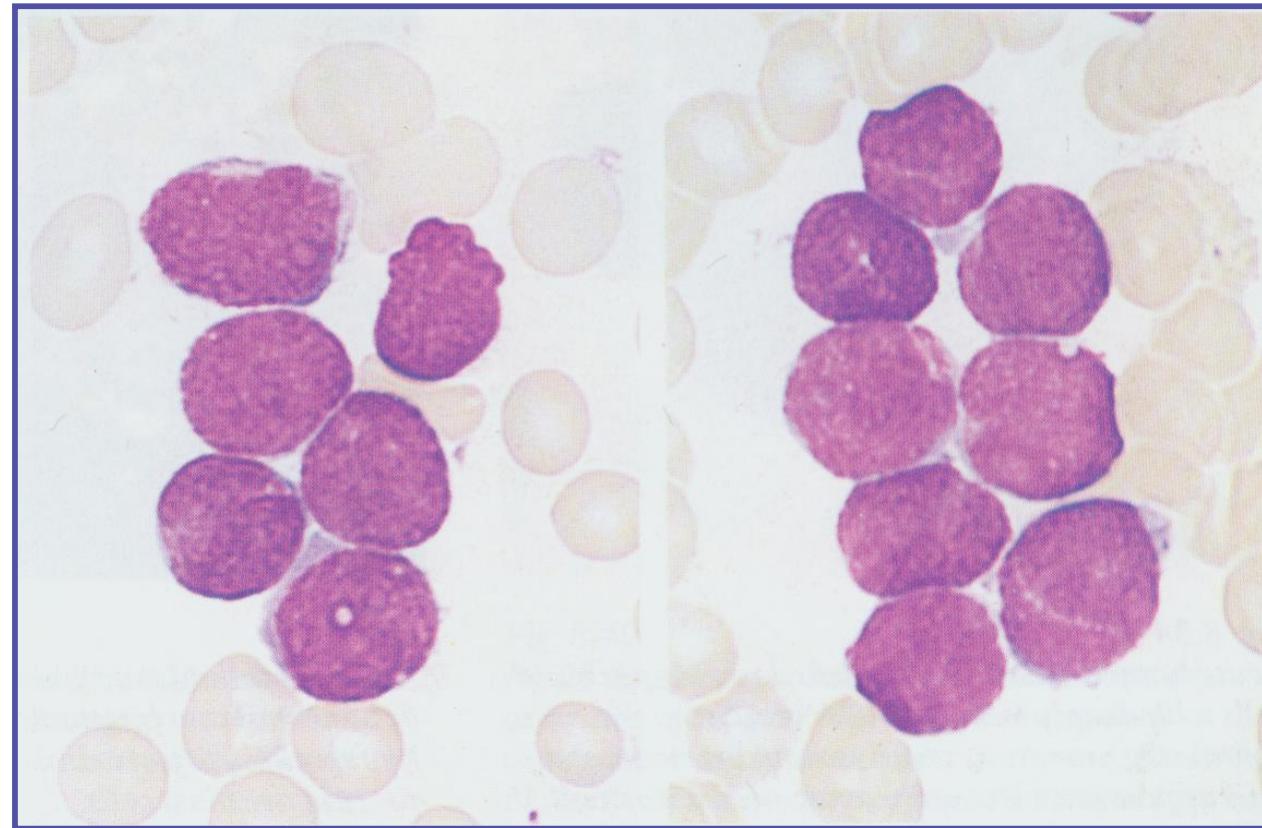
característica morfológica	L1	L2	L3
tamaño celular	pequeño	grande	grande
cromatina nuclear	fina o en grumos	fina irregular, puede tener hendiduras o plicaturas	fina
forma nuclear	regular, puede tener hendiduras o plicaturas	regular, oval a redondo	
nucléolo	indistinguible	uno o más por célula, grande, prominente moderada	uno o más por célula, grande, prominente moderada
cantidad de citoplasma	escaso	mente abundante	mente abundante
basofilia citoplasmática	leve	leve	prominente
vacuolas citoplasmáticas	ausentes	ausentes	presentes

Linfoblastos

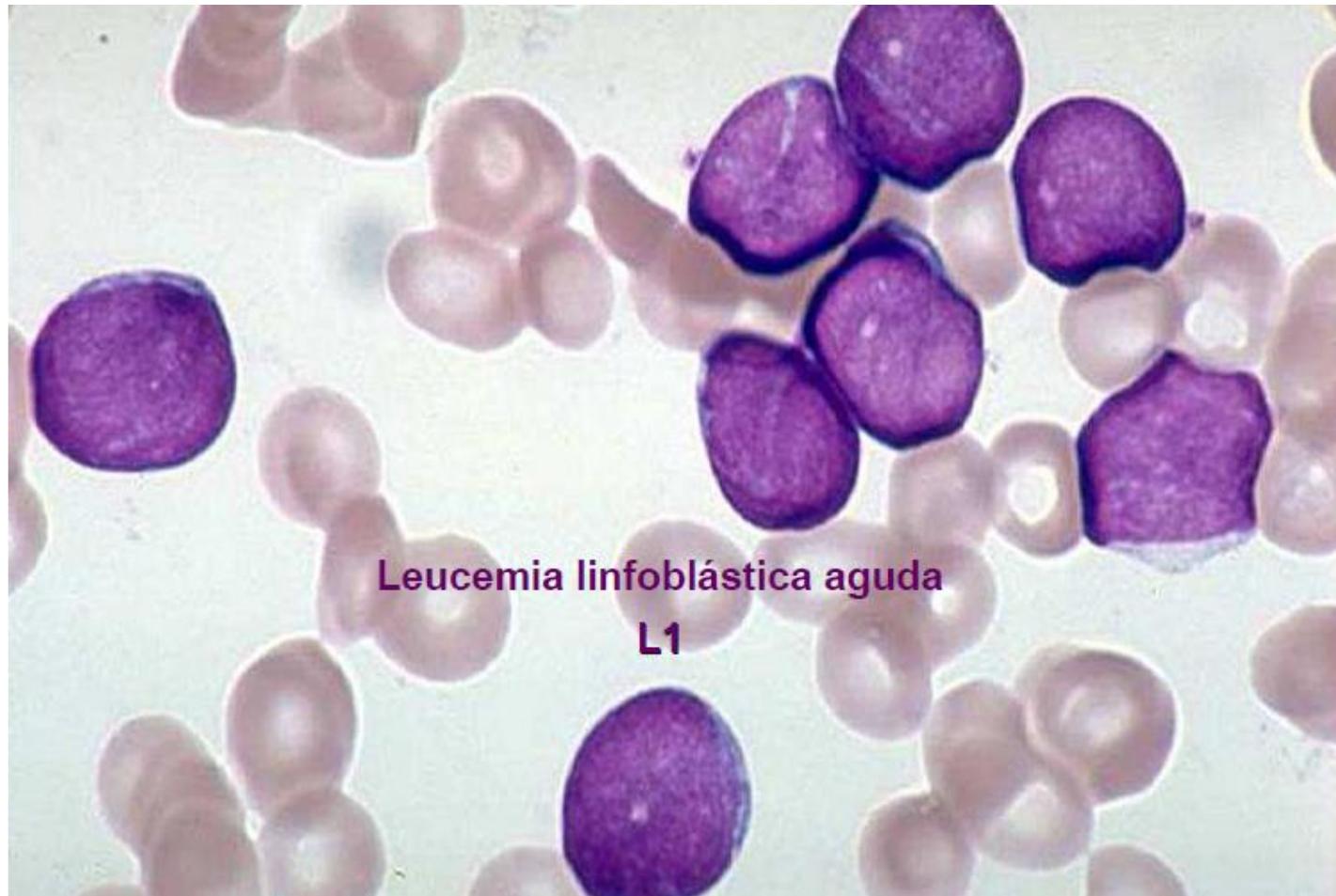


Vemos cierta variabilidad en la morfología.
La Inmunofenotipificación es necesaria para establecer el linaje.

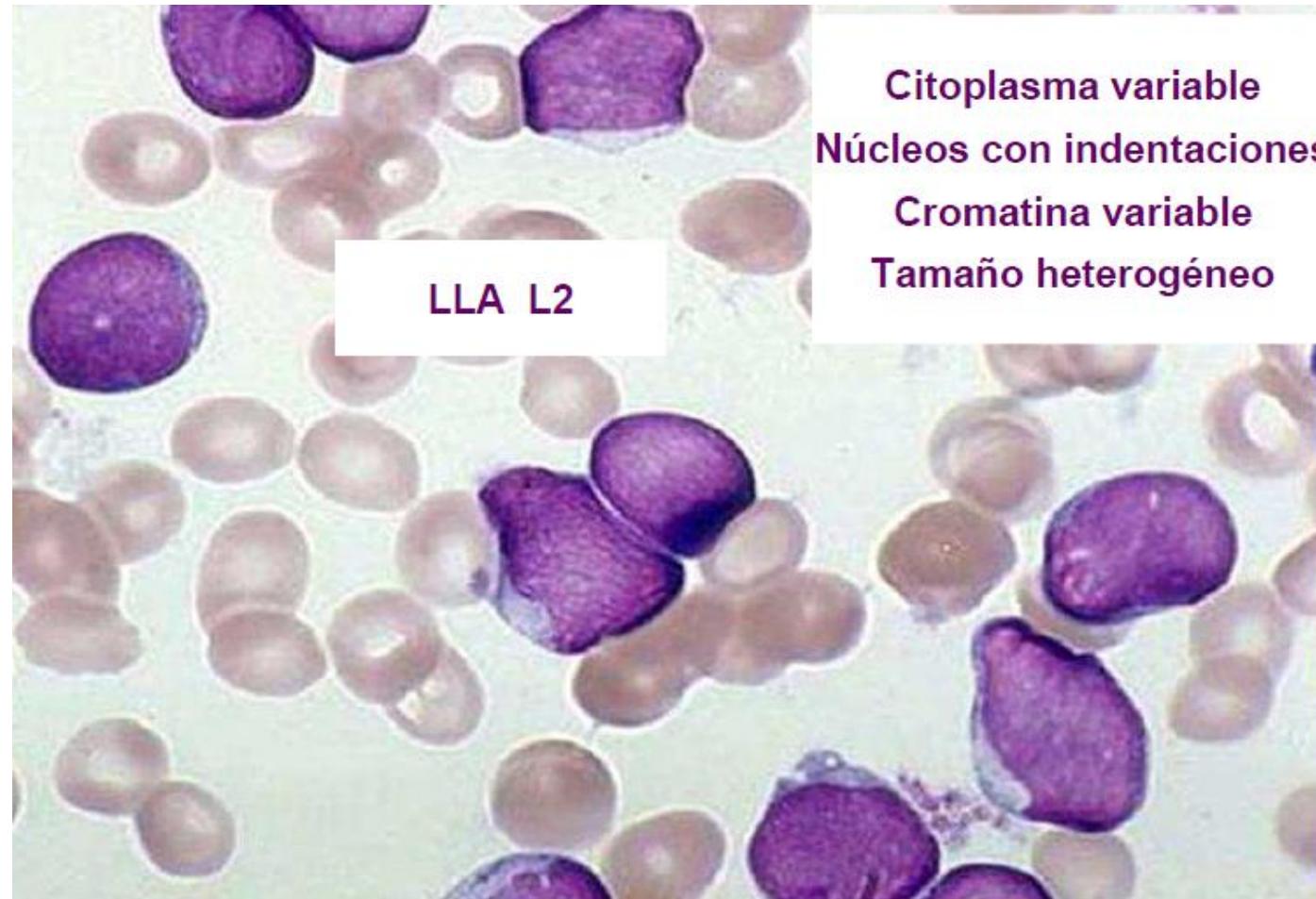
Morfología L1 FAB



Morfología L1 FAB

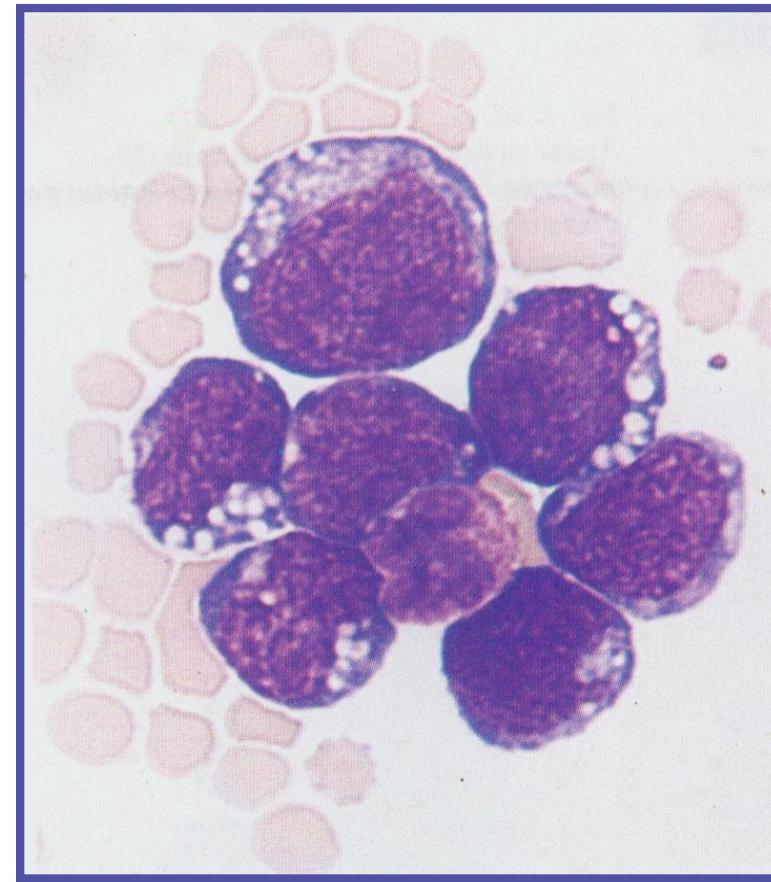
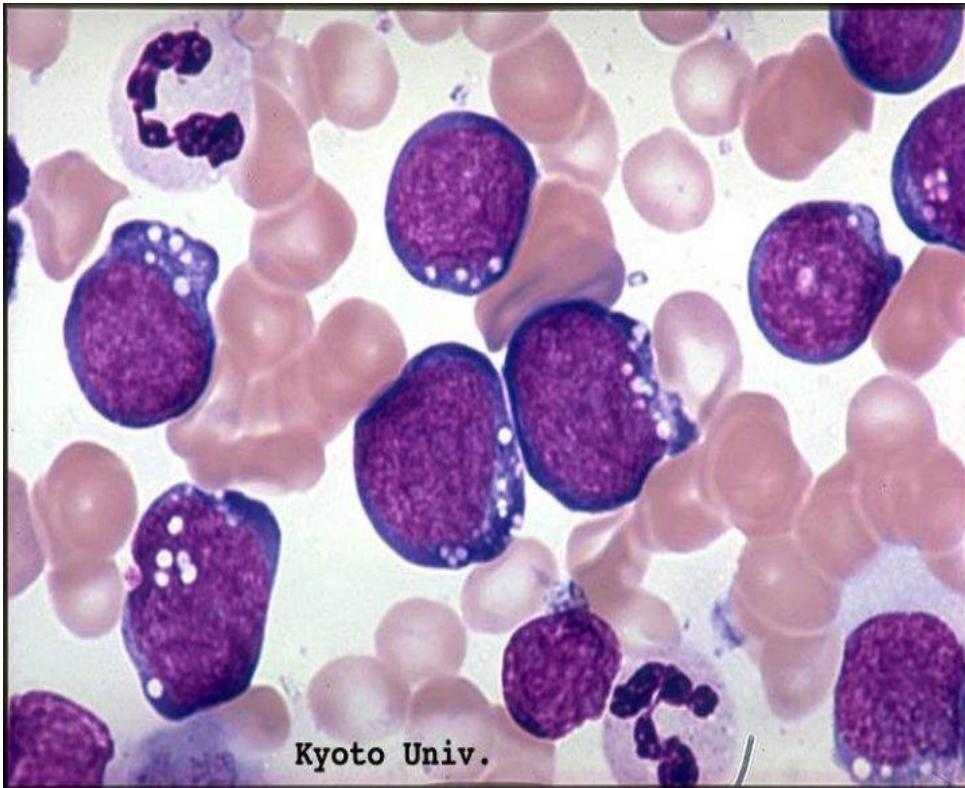


Morfología L2 FAB

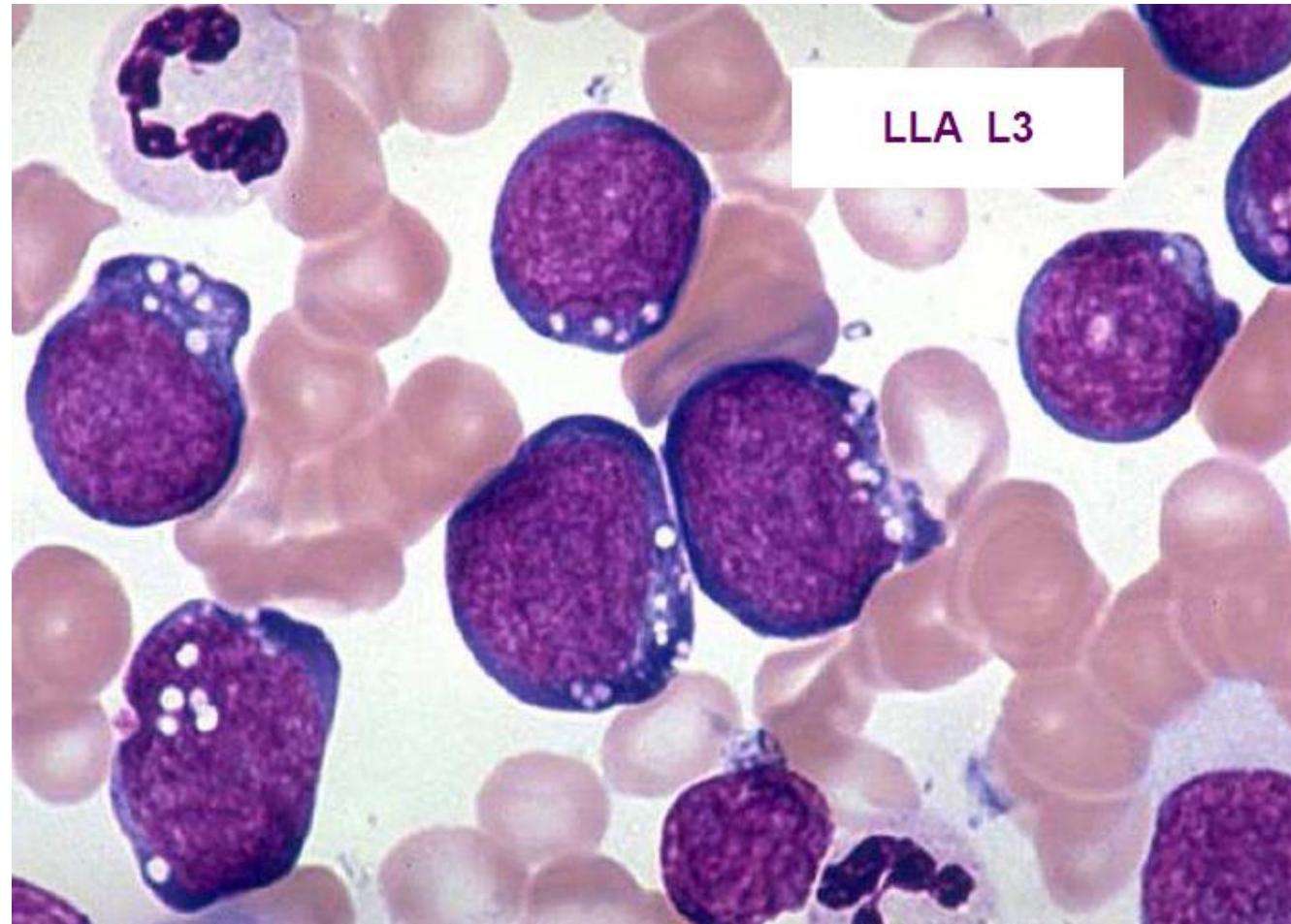


Citoplasma variable
Núcleos con indentaciones
Cromatina variable
Tamaño heterogéneo

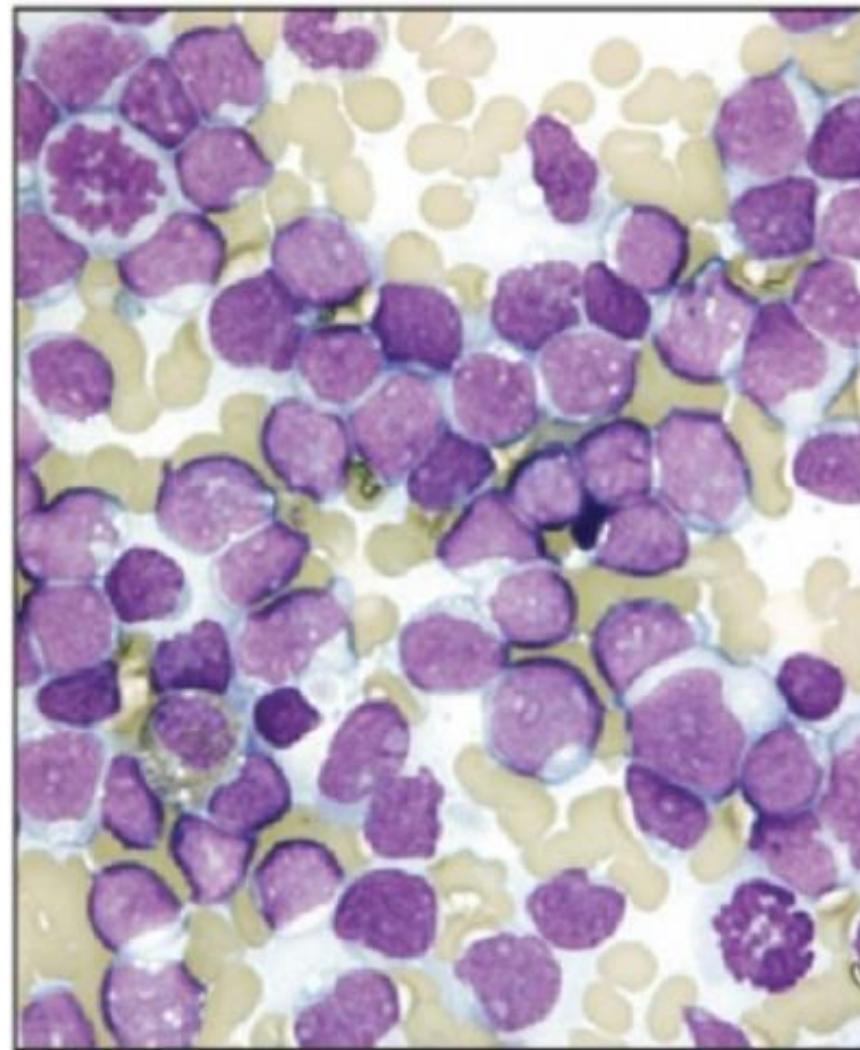
Morfología L3 FAB



Morfología L3 FAB



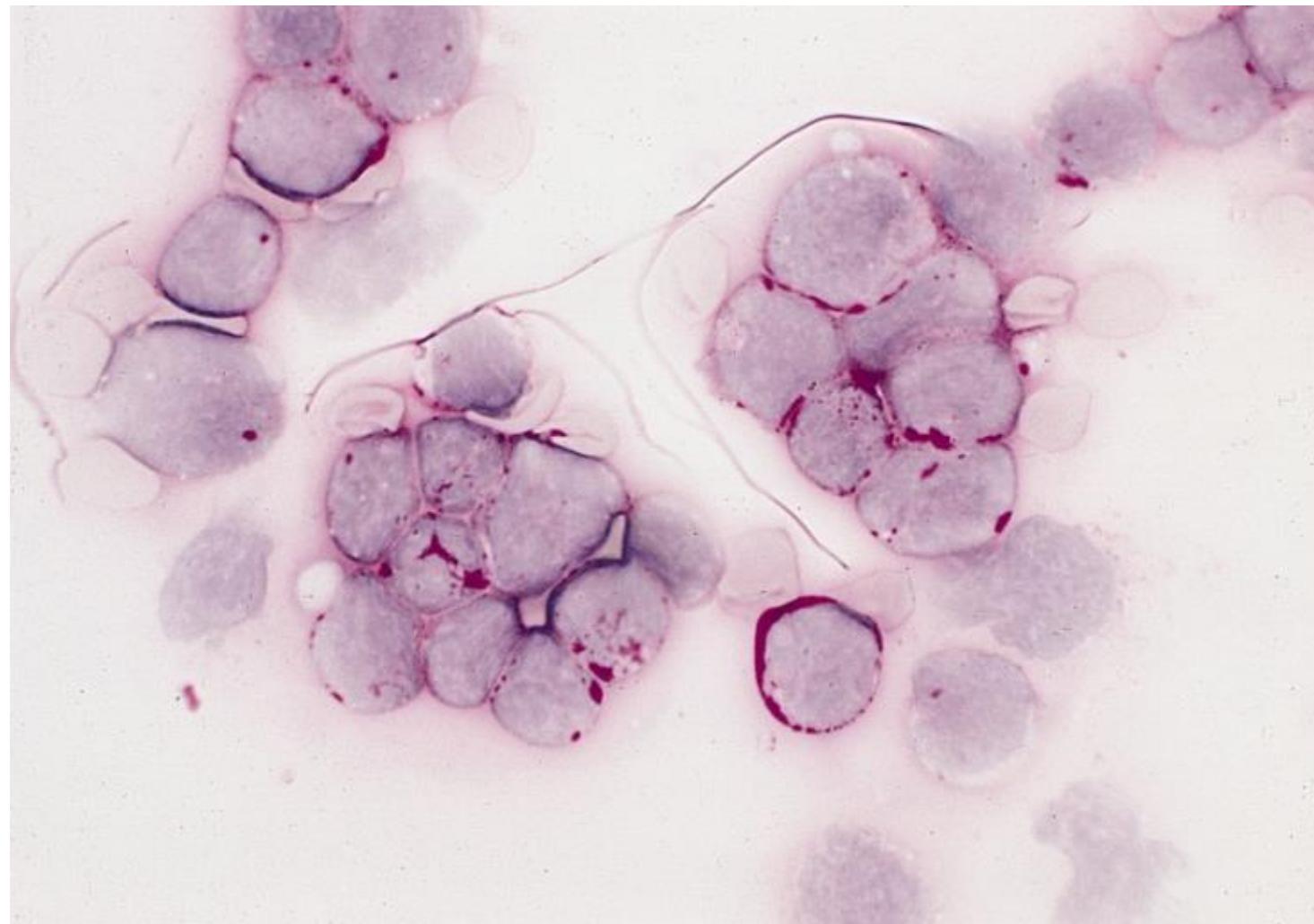
Linfoblastos T



PAS (ácido peryódico de Schiff)

- Detecta gránulos de glucógeno
- Las células PAS + son :
 - Neutrófilos.
 - Megacariocitos y plaquetas.
 - Linfoblastos.
 - Eritroblastos.
 - Linfocitos (10-40%).
- Útil para el diagnóstico de:
 - LLA (L1-L2).
 - LMA 6.

PAS +



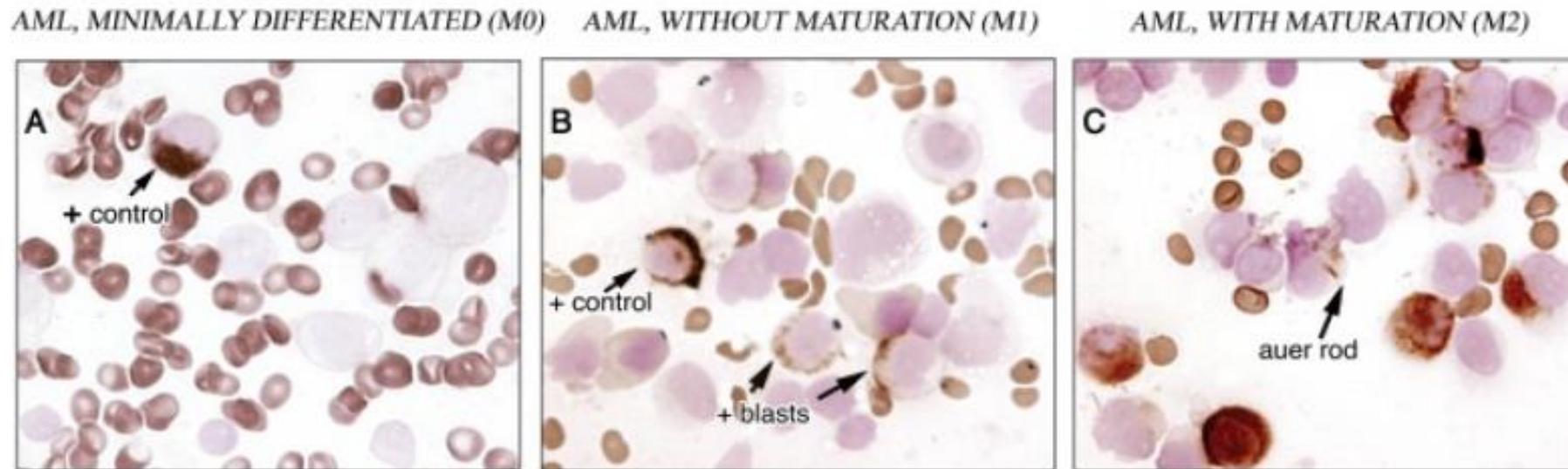
Fosfatasa ácida leucocitaria

- Detecta enzima fosfatasa ácida.
- Las células fosfatasa ácida + son :
 - Tricoleucocitos.
 - Linfocitos T.
- Útil para el diagnóstico de:
 - Tricoleucemia.
 - LLA T.

Mieloperoxidasa

- Detecta enzima mieloperoxidasa.
- Las células MPO + son:
 - Promielocitos.
 - Mielocitos.
 - Metamielocitos.
 - Neutrófilos.
 - Eosinófilos.
 - Monoblastos y monocitos.
- Útil para detectar:
 - LLA (-)
 - LMA (+)

Mieloperoxidasa



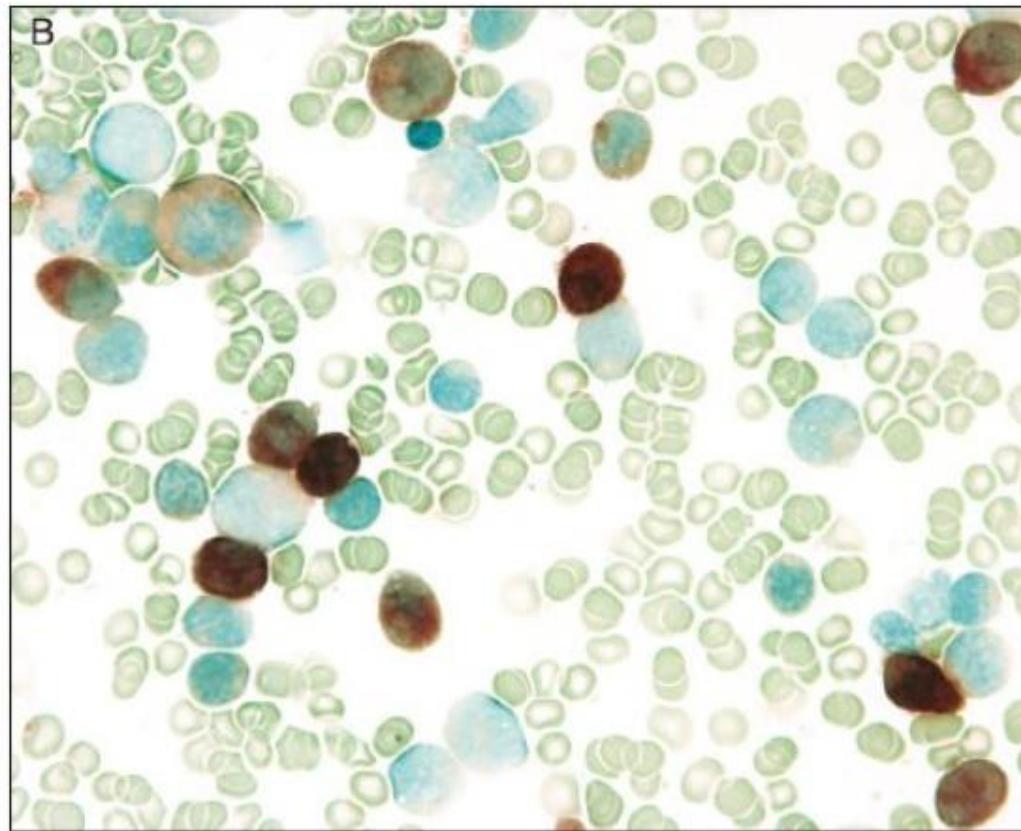
Negro Sudán

- Detecta Lípidos.
- Las células Negro sudán+ son:
 - Promielocitos.
 - Mielocitos.
 - Metamielocitos.
 - Neutrófilos.
 - Eosinófilos.
 - Monoblastos y monocitos.
- Útil para detectar:
 - LLA (-)
 - LMA (+)

Esterasas

- Detecta enzima esterasa.
- Se utilizan diferentes sustratos:
 - Cloroacetato (NASDA), Butirato (Ácida) y Acetato (ANAE).
- Las células esterasas + son:
 - Monoblastos y monocitos.
- Útil para detectar:
 - LMA 4
 - LMA 5

Esteras



- 1976: Clasificación del Grupo Francés - Americano - Británico (FAB) % de blastos y maduración (morfología y citoquímica)
- 1988: MIC: Clasificación morfológica, inmunológica y citogenética.
- 1995: Grupo Europeo (EGIL): Clasificación inmunológica de las leucemias agudas
- WHO: 2001, 2008, 2016 y 2022 (basadas en morfología, IF, citogenética, clínica, biología molecular)
- Clasificación del Consenso Internacional (CCI):2022

Las nuevas clasificaciones de 2022 (OMS y CCI) amplían las anomalías genéticas que definen grupos específicos de LMA.

- La clasificación OMS excluye la variedad L3 o Leucemia Linfoblástica tipo Burkitt y la considera dentro de las neoplasias de células B maduras y no hace distinción entre las variantes L1 y L2.

Importante!

- Recordar que para el estudio de las neoplasias hematológicas se requieren múltiples técnicas.
- Que el estudio morfológico en sangre periférica y médula ósea es imprescindible y es el disparador para la toma de decisiones: no descuidar la morfología!!!!

**MUCHAS GRACIAS POR
SU ATENCIÓN**