

# LEUCEMIAS AGUDAS

Bioq. Esp. María Fernanda Fassetta

Abril 2025

# LA- Sistemas de clasificación

a) Clasificación del Grupo Francés - Americano - Británico (FAB) en 1976

b) Clasificación morfológica, inmunológica y citogenética (MIC) en 1988

c) Clasificación inmunológica de las leucemias agudas del Grupo Europeo (EGIL) en 1995




d) Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1997, **2001**, 2008, 2016 y 2022

e) Clasificación del Consenso Internacional (CCI) en 2022.

# Clasificación FAB

- FAB: (1976 y rev en 1985) basada en criterios morfológicos y citoquímicos de los elementos inmaduros.
- Clasifica las LA en linfoblásticas y no linfoblásticas.
- Las LA linfoblásticas se clasifican de acuerdo a su morfología en L1, L2 y L3.
- Las LA no linfoblásticas, de acuerdo a morfología y citoquímica se dividen en 8 grupos.

# Clasificación FAB-LA

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

# Clasificación FAB-LMA

TABLA 2. Clasificación FAB - LMA

M0	LMA con mínima diferenciación
M1	LMA sin maduración
M2	LMA con maduración
M3	L Promielocítica aguda Variante clásica/hipergranular Variante microgranular
M4	L Mielomonocítica aguda M4eo con eosinófilos displásicos
M5	L Monoblástica aguda M4a pobremente diferenciada M4b con diferenciación
M6	Eritroleucemia L con displasia eritroide Eritroleucemia
M7	L Megacarioblástica aguda

---

# Limitaciones de la clasificación FAB

- LA con menos del 30 % de Blastos.
- Arbitraria, hay mejores criterios para diferenciar linaje.
- No toda LA se puede asignar a un subtipo FAB.
- Categorías difíciles de reproducir Ej M1 y M2.
- No tiene en cuenta Leucemias bifenotípicas ni indiferenciadas,
- Excluye información importante como IF, BM y citogenética.

# Clasificación MIC

MIC (1988). Posteriormente MIC-M.

Grupo Cooperativo de Estudio MIC (hallazgos **m**orfológicos, **i**nmunológicos y **c**itogenéticos).

En la primera publicación fue presentada una clasificación para LLA y luego fue revisada para LMA.

# Clasificación MIC

**Cuadro 32-3. Clasificación inmunitaria**

Línea celular	Antígenos/receptores
Mieloide	CD13, CD33, CD11b, CD15
Monocítica	CD14, CD11b
Megacariocítica	CD41, CD42b, CD61
Eritroide	Glucoforina A
Linfoide	TdT
Células T	CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8
Células B	CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24

**Cuadro 32-4. Ejemplos de anomalías cromosómicas por enfermedad\***

Línea celular supuesta	Anormalidad cromosómica
Linaje de células B	t(12;21)(p13;q22) t(4;11)(q21;q23)
LLA del linaje de células B con eosinofilia	t(5;14)(q31;q32)
LLA del linaje de pre-B	t(1;19)(q23;p13)
LLA de células B	t(8;14)(q24;q32)
LLA de células T	t(1;14)(p32;q11) t(1;7)(q32;q32-6)
LMA M1	Monosomía 7 t(9;22)(q34;q11)
LMA M2	Monosomía 7 t(8;21)(q22;q22)
LMA M3	t(15;17)(q22;q21)
LMA M4	Del (11)(p13;q22)
LMA M4 con eosinofilia	Inv(16)(p13;q22)
LMA M5	t(9;11)(p22;q23)
LMA M6	Variable
LMA M7	Variable

\* Esta lista no es completa. Puede encontrarse más información en Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al (eds.). Wintrobe's Clinical Hematology. 10th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1999.



# Clasificación MIC

TABLA I

CLASIFICACIÓN FAB DE LAS LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS

	<i>Morfología</i>	<i>Histoquímica (1)</i>	<i>Inmunofenotipo (2)</i>	<i>Citogenética</i>
M0	Indiferenciada	MPO + <3%; PAS y esterasa -	HLA-DR, CD13 CD33, CD34 +; CD7 Y TdT +/-	11q13; cambios complejos en 5 o 7; t(9,22) ocasionalmente
M1	Mieloide	MPO + <3%; PAS y esterasa -	Similar a M0 excepto CD15 +/-	-5, -7, -17, del 3 p, +21, +8
M2	Mieloide con diferenciación	MPO >10%; PAS y esterasa -	HLA-DR +; CD13, CD33 +; (8; 21); del 3p o inv(3); CD34 +/-; CD15 +	-5, -7, t(6,9), +8
M3	Promielocítica	MPO ++; PAS y esterasa -	HLA-DR -; CD13, CD15, CD33, (15;17) CD34 +/-	
M4	Mielomonocítica	MPO y esterasa +; PAS -	HLA-DR, CD14, CD15 +/-; CD4 débil +; CD34 +/-; CD33 > CD13; CD11b +	Inv(16) o -16q; t(8,21) a veces, -5, -7, +8
M5	Monocítica	MPO -; PAS y esterasa +	(9;11) (p21;p23), +8	
M6	Eritroleucemia	PAS ++; MPO y esterasa -	HLA-DR, CD13, CD33 +/-; glicoforina A ++	-7 o del (7q) y/o -5 o del -3, +8
M7	Megacarioblástica	PAS +/-; MPO y esterasa -	HLA-DR, CD34 +; CD33 +/-; (12;21) en 20-25%; CD41, CD61 + glicoproteína plaquetaria +	hiperploidia; +8, +21

(1) MPO: mieloperoxidasa; PAS: ácido periódico de Schiff.

(2) TdT, HLA-DR, CD34: anticuerpos monoclonales frente a células precursoras; CD13, CD33, CD15: anticuerpos monoclonales frente a células mieloides; CD11 y CD14: anticuerpos monoclonales frente a células monocitárias.

# Clasificación EGIL (1995)

- EGIL (grupo europeo para la inmunotipificación de Leucemias agudas).
- En 1995 en Holanda trató de unificar criterios en la clasificación considerando como base la inmunología.
- Actualmente es mucho más útil para las LLA que para las LMA.

**EGIL (1995)**  
**Mas usada**

```
graph TD; A[EGIL (1995)  
Mas usada] --> B[LINFOBLASTICAS  
AGUDAS]; A --> C[MIELOBLASTICAS  
AGUDAS]; A --> D[BIFENOTIPICAS  
AGUDAS];
```

**LINFOBLASTICAS**  
**AGUDAS**

**MIELOBLASTICAS**  
**AGUDAS**

**BIFENOTIPICAS**  
**AGUDAS**

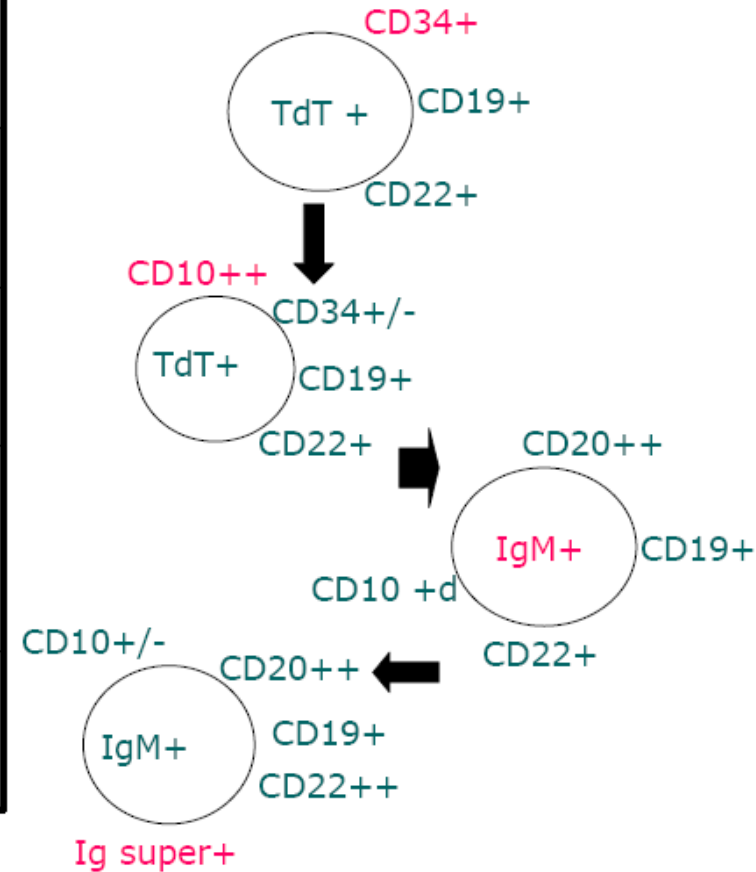
# Clasificación EGIL-LLA

**Tabla.** Clasificación inmunológica de las leucemias linfoides agudas (LLA), según el Grupo Europeo para la caracterización de las leucemias agudas

LLA de fenotipo B	CD19+ y/o CD79a+ y/o CD22+
pro-B (B-I)	no expresión de otro antígeno linfoide B
común (B-II )	CD10+
pre-B (B-III)	IgM+ citoplasma
B madura (B-IV)	$\kappa$ ó $\lambda$ + citoplasma o superficie
LLA de fenotipo T	CD3+ citoplasma o superficie
pro-T (T-I)	CD7+
pre-T (T-II)	CD2+ y/o CD5+
cortical (T-III)	CD1a+ y/o CD4/CD8+
T madura (T-IV)	Receptor de célula T+

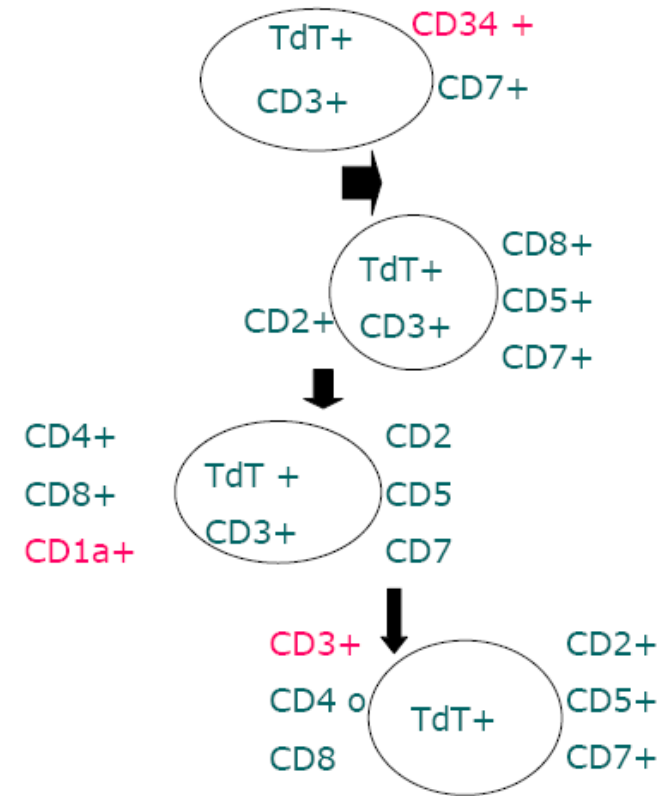
# Clasificación EGIL-LLA

FRECUENCIA	SUBTIPOS	MARCADORES INMUNOLOGICOS
5%	LAL B1 o pro-B	CD79a+ y/o CD 22+ y/o CD19+,CD34+
60%	LAL B2 o comun	CD79a+ y/o CD 22+ y/o CD19+,CD34± <b>CD 10+</b>
15%	LAL B3 o pre- B	CD79a+ y/o CD 22+ y/o CD19+, <b>Cad μ intracitoplasmatica</b>
3%	LAL B4 o maduros	CD79a+ y/o CD 22+ y/o CD19+, <b>Ig Sup+</b>



# Clasificación EGIL-LLA

FRECUENCIA 15%	SUBTIPOS	MARCADORES INMUNOLOGICOS
	LAL T1 o <b>pro-T</b>	+ CD 7 Y CD3 citoplasmático, CD34+
	LAL T2, <b>pre-T</b>	A lo anterior añadir + CD 2 y/o CD 5 y/o CD8.
MAS FRECUENTE	LAL T3, <b>tímico-cortical</b>	+ CD1a
	LAL T4, <b>madura</b>	Demostración de la existencia de CD 3 de sup en ausencia de CD 1a.



**Tabla 3. Inmunofenotipo diagnóstico en LMA**

<b>Diagnóstico de LMA</b>	<b>Expresión de marcadores</b>
<b>Precursor</b>	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR, CD45
<b>Mielocítico Monocítico</b>	CD13, CD15, CD16, CD33, CD65, MPOc, CD11c Esterasa No Específica (NSE), 35, CD14, CD64, lisozima, CD4, CD11b, CD36, NG2 (7.1) IREM2
<b>Megacariocítico</b>	CD41 (glicoprot. IIb/IIIa), CD61 (glicoprot. IIIa), CD42 (glicoprot.Ib)
<b>Eritroide</b>	CD235 (glicoforina A), CD71, CD105, CD36
<b>Basófilo, mastocito y dendrítica plasmocitoide</b>	CD123, CD203, CD22

# Puntuación EGIL

Score	B-cell lineage	T-cell lineage	Myeloid lineage
2	cCD79a cIgM cCD22	cCD3/sCD3 anti-TCR $\alpha/\beta$ anti-TCR $\gamma/\delta$	anti-MPO
1	CD19 CD10 CD20	CD2 CD5 CD8 CD10	CD13 CD33 CDw65 CD117
0.5	TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15a CD64

Se definía como leucemia aguda bifenotípica la que simultáneamente puntúa > 2 para línea linfoide y >2 para mioide.



WHO 2001

**Table 1. WHO classification of acute myeloid leukemia**

---

Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities
Acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22), ( <i>AML1/ETO</i> )
Acute myeloid leukemia with abnormal bone marrow eosinophils and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22), ( <i>CBFβ/MYH11</i> )
Acute promyelocytic leukemia with t(15;17)(q22;q12), ( <i>PML/RARα</i> ) and variants
Acute myeloid leukemia with 11q23 ( <i>MLL</i> ) abnormalities
Acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia
Following MDS or MDS/MPD
Without antecedent MDS or MDS/MPD, but with dysplasia in at least 50% of cells in 2 or more myeloid lineages
Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes, therapy related
Alkylating agent/radiation–related type
Topoisomerase II inhibitor–related type (some may be lymphoid)
Others
Acute myeloid leukemia, not otherwise categorized
Classify as:
Acute myeloid leukemia, minimally differentiated
Acute myeloid leukemia without maturation
Acute myeloid leukemia with maturation
Acute myelomonocytic leukemia
Acute monoblastic/acute monocytic leukemia
Acute erythroid leukemia (erythroid/myeloid and pure erythroleukemia)
Acute megakaryoblastic leukemia
Acute basophilic leukemia
Acute panmyelosis with myelofibrosis
Myeloid sarcoma

---

**Clasificación OMS (Tabla 1): Revisión 2016 de leucemias agudas**

WHO 2016

<b>LMA y neoplasias relacionadas</b>
<p>LMA con alteraciones genéticas recurrentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-LMA con t (8;21) (q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1</li> <li>-LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i></li> <li>-LPA con <i>PML-RARA</i></li> </ul> <p>(las anteriores definen LMA independientemente del porcentaje de blastos)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-LMA con t (9;11) (p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i></li> <li>-LMA con t (6;9) (p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i></li> <li>-LMA con Inv (3) (q21.3;q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2-MECOM</i></li> <li>-LMA (megacarioblástica) con t (1;22) (p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKLI</i></li> </ul> <p>Entidad provisional: <i>LMA con BCR-ABL1</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-LMA con <i>NPM1</i> mutado</li> <li>-LMA con <i>CEBPA</i> mutación bialélica,</li> </ul> <p>Entidad provisional: <i>LMA con RUNX1</i> mutado</p>
LMA con cambios relacionados a mielodisplasia
Neoplasias mieloides relacionadas a tratamientos (LMA-t)
LMA no especificada (NOS): define LMA con > 20% de blastos
<ul style="list-style-type: none"> <li>-LMA con mínima diferenciación</li> <li>-LMA sin maduración</li> <li>-LMA con maduración</li> <li>-Leucemia mielomonocítica aguda</li> <li>-Leucemia monoblástica/monocítica aguda</li> <li>-Leucemia eritroide pura</li> <li>-Leucemia megacarioblástica aguda</li> <li>-Leucemia basofílica aguda</li> <li>-Panmielosis aguda con mielofibrosis</li> </ul>
Sarcoma mieloide
<p>Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome de Down</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Mielopoyesis anormal transitoria (desorden mieloide transitorio) (TAM)</li> <li>-Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down</li> </ul>
<p>Leucemias agudas de linaje ambiguo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-LA indiferenciada</li> <li>-LA con fenotipo mixto (MAPL) con t (9;22) (q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i></li> <li>-LA con fenotipo mixto con t(v;11q23.3); con <i>KMT2A</i> reordenado</li> <li>-LA con fenotipo mixto B/Mieloide, NOS</li> <li>-LA con fenotipo mixto T/Mieloide, NOS</li> </ul>

**Tabla 1.** Clasificación OMS. Revisión 2016 de leucemias agudas

WHO 2016

<b>Leucemia/linfoma linfoblástico B</b>
-Leucemia/linfoma linfoblástico B, no especificado de otra manera -Leucemia/linfoma linfoblástico B con alteraciones genéticas recurrentes -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1 -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23.3);reordenamiento KMT2A -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13.2;q22.1);ETV6-RUNX1 -Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidia -Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidia -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(5;14)(q31.1;q32.3);IL3-IGH -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19)(q23;13.3);TCF3-PBX1 <i>Entidad provisional:</i> leucemia/linfoma linfoblástico B, BCR-ABL1 like <i>Entidad provisional:</i> leucemia/linfoma linfoblástico B con AMP21
<b>Leucemia/linfoma linfoblástico T</b>
<i>Entidad provisional:</i> leucemia linfoblástica de célula T precursora temprana <i>Entidad provisional:</i> leucemia/linfoma linfoblástico de células NK

- En el año 2022 se actualizaron las clasificaciones a nivel internacional incluyendo la propuesta de la OMS y del Consenso Internacional (ICC) basándose en la integración de datos morfológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares.
- Si bien existen puntos de controversia, ambas otorgan mayor peso al perfil genético en la definición de entidades clasificatorias. Por este motivo resulta imprescindible contar con herramientas diagnósticas adecuadas que permitan clasificar, pronosticar y tratar este grupo complejo de patologías de la forma más correcta posible.

**Tabla 1.** Clasificación de neoplasias mieloides e histiocíticas/dendríticas OMS 2022

1. Neoplasias mieloproliferativas
2. Mastocitosis
3. Neoplasias mielodisplásicas
4. Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas
<b>5. Leucemia mieloide aguda</b>
<b>5.1 LMA con alteraciones genéticas definidas</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Leucemia promielocítica aguda con fusión <i>PML::RARA</i></li><li>• Leucemia mieloide aguda con fusión <i>RUNX1::RUNX1T1</i></li><li>• Leucemia mieloide aguda con fusión <i>CBFB::MYH11</i></li><li>• Leucemia mieloide aguda con fusión <i>DEK::NUP214</i></li><li>• Leucemia mieloide aguda con fusión <i>RBM15::MRTFA</i></li><li>• Leucemia mieloide aguda con fusión <i>BCR::ABL1</i> #</li><li>• Leucemia mieloide aguda con reordenamiento <i>KMT2A</i></li><li>• Leucemia mieloide aguda con reordenamiento <i>MECOM</i></li><li>• Leucemia mieloide aguda con reordenamiento <i>NUP98</i></li><li>• Leucemia mieloide aguda con mutación <i>NPM1</i></li><li>• Leucemia mieloide aguda con mutación <i>CEBPA</i> #</li><li>• LMA relacionada a mielodisplasia Ψ #</li><li>• LMA con otras alteraciones genéticas definidas # Únicas alteraciones que requieren ≥ 20% de blastos</li></ul>
<b>5.2 LMA definida por diferenciación (requieren ≥20% de blastos)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Leucemia mieloide aguda con mínima diferenciación</li><li>• Leucemia mieloide aguda sin maduración</li><li>• Leucemia mieloide aguda con maduración</li><li>• Leucemia basofílica aguda</li><li>• Leucemia mielomonocítica aguda</li><li>• Leucemia monocítica aguda</li><li>• Leucemia eritroide aguda</li><li>• Leucemia megacarioblástica aguda</li></ul>
<b>5.3 Sarcoma mieloide</b>

WHO 2022

Activar Win  
Ve a Configura



WHO 2022

**Tabla 1. Clasificación de neoplasias mieloides e histiocíticas/dendríticas OMS 2022**

<p><b>6. Neoplasias mieloides secundarias:</b> <i>se consideran “calificadores” en caso de otro hallazgo clasificatorio establecido.</i></p> <p><b>6.1</b> Neoplasias mieloides post terapia citotóxica (LMA, SMD o SMD/NMP - pTC)</p> <p><b>6.2</b> Neoplasias mieloides asociadas a predisposición germinal (<i>LMA, SMD, NMP o SMD/NMP</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sin desórdenes plaquetarios o disfunción orgánica previa: <i>CEBPA; DDX1; TP53</i></li><li>• Con desórdenes plaquetarios preexistentes: <i>RUNX1; ANKRD26; ETV6</i></li><li>• Con potencial disfunción orgánica: <i>GATA2; síndromes de fallo medular; telomeropatías; RASopatías; síndrome de Down; SAMD9; SAMD9L; BLM.</i></li></ul>
<p><b>7. Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusiones de genes de tirosina quinasa</b></p>
<p><b>8. Leucemias agudas de linaje mixto o ambiguo</b></p> <p>8.1 Leucemia aguda de linaje ambiguo con anomalías genéticas definitorias: <i>BCR::ABL1; KMT2A; otras (ZNF384; BCL11B)</i></p> <p>8.2 Leucemia aguda de linaje ambiguo, definida inmunofenotípicamente: <i>B/mieloide; T/mieloide; tipos raros; NOS; indiferenciada.</i></p>
<p><b>9. Neoplasias de células histiocíticas/dendríticas</b></p> <p>9.1. Neoplasias de células dendríticas plasmocitoides</p> <p>9.2. Neoplasias de células de Langerhans y otras células dendríticas</p> <p>9.3. Neoplasias histiocíticas</p>
<p><b>10. Síndromes genéticos tumorales con predisposición a la neoplasia mieloide</b></p>

**Tabla 1.** Clasificación OMS. Revisión 2022 de leucemias agudas linfoblástica

<b>OMS 5<sup>a</sup> edición 2022</b>	<b>OMS 4<sup>a</sup> edición 2016</b>
Leucemia/Linfoma linfoblástico B tipo NOS	Sin cambios
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con alta hiperdiploidía	Leucemia/Linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con hipodiploidía	Sin cambios
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con iAMP21	Sin cambios
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con fusión <i>BCR::A-ABL1</i>	Leucemia/linfoma linfoblástico B con <i>t(9:22)(q34;q11.2); BCR-ABL1</i>
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con características <i>BCR::ABL1</i> similar	Leucemia/Linfoma linfoblástico B, <i>BCR-ABL1</i> similar
Leucemia/ Linfoma linfoblástico B con rearrreglo de <i>KMT2A</i>	Leucemia/Linfoma linfoblástico B con <i>t(v;11q23.3); KMT2A</i> rearrreglado
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con fusión <i>ETV6::RUNX1</i>	Leucemia/Linfoma linfoblástico B con <i>t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1</i>
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con características <i>ETV6::RUNX1</i> similar	No incluido
Leucemia/Linfoma Linfoblástico B con fusión <i>TCF3::P-BX1</i>	Leucemia/Linfoma linfoblástico B con <i>t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1</i>
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con fusión <i>IGH::IL3</i>	Leucemia/Linfoma linfoblástico B <i>t(5;14)(q31.1;q32.1); IGH/IL3</i>
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con fusión <i>TCF3::HLF</i>	No incluido
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con otras anomalías genéticas no definidas	Sin cambios
Leucemia/linfoma linfoblástico T, NOS	Leucemia/linfoma linfoblástico T
Leucemia/Linfoma linfoblástico precursor temprano T	Leucemia/Linfoma linfoblástico Early T
Entidad eliminada	Leucemia/Linfoma linfoblástico NK

Cuadro modificado de la 5ta edición de la OMS de leucemias agudas

WHO 2022

**Tabla 2. Clasificación de neoplasias mieloides y leucemias agudas ICC 2022**

1. Neoplasias mieloproliferativas
2. Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusiones de genes de tirosina quinasa
3. Mastocitosis
4. Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas
5. Citopenias clonales premalignas y síndromes mielodisplásicos
6. Desórdenes pediátricos y/o asociados a mutaciones germinales



Tabla 2. Clasificación de neoplasias mieloides y leucemias agudas ICC 2022

<p><b>7. Leucemias mieloides agudas</b></p> <p>→ <b>Leucemia promielocítica aguda (LPA) [≥10%]</b>  <i>LPA con t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA; LPA con otros reordenamientos RARA</i>  <i>Incluye LMA con t(1;17)(q42.3;q21.2)/IRF2BP2::RARA; t(5;17)(q35.1;q21.2)/NPM1::RARA; t(11;17)(q23.2;q21.2)/ZBTB16::RARA; cryptic inv(17q) o del(17)(q21.2q21.2)/STAT5B::RARA, STAT3::RARA; Otros genes rara vez se reordenan con RARA:TBL1XR1 (3q26.3), FIP1L1 (4q12), BCOR (Xp11.4).</i></p> <p>→ <b>LMA con t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 [≥10%]</b></p> <p>→ <b>LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 [≥10%]</b></p> <p>→ <b>LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A [≥10%]</b></p> <p>→ <b>LMA con otros reordenamientos de KMT2A [≥10%]</b>  <i>Incluye LMA con t(4;11)(q21.3;q23.3)/AFF1::KMT2A; t(6;11)(q27;q23.3)/AFDN::KMT2A; t(10;11)(p12.3;q23.3)/MLLT10::KMT2A; t(10;11)(q21.3;q23.3)/TET1::KMT2A; t(11;19)(q23.3;p13.1)/KMT2A::ELL; t(11;19)(q23.3;p13.3)/KMT2A::MLLT1 (ocurre predominantemente en población pediátrica).</i></p> <p>→ <b>LMA con t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214 [≥10%]</b></p> <p>→ <b>LMA con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2; MECOM(EVII) [≥10%]</b></p> <p>→ <b>LMA con otros reordenamientos MECOM [≥10%]</b>  <i>Incluye LMA con t(2;3)(p11-23;q26.2)/MECOM::?; t(3;8)(q26.2;q24.2)/MYC, MECOM; t(3;12)(q26.2;p13.2)/ETV6::MECOM; t(3;21)(q26.2;q22.1)/MECOM::RUNX1.</i></p> <p>→ <b>LMA con otras translocaciones recurrentes raras (&gt;10%) α</b></p> <p>→ <b>LMA con t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 [≥20%]</b>  <i>La categoría de SMD/LMA no se utilizará para LMA con BCR::ABL1 debido a su superposición con la progresión de LMC (fase acelerada).</i></p> <p>→ <b>LMA con NPM1 mutado [≥10%]</b></p> <p>→ <b>LMA con mutaciones en marco de bZIP CEBPA [≥10%]</b></p> <p>→ <b>LMA y SMD/LMA con TP53 mutado [10-19% (SMD/LMA) y ≥20% (LMA)] β</b></p> <p>→ <b>LMA y SMD/LMA con mutaciones genéticas relacionadas con mielodisplasia [10-19% (SMD/LMA) y ≥20% (LMA)]; ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 o ZRSR2.</b></p> <p>→ <b>LMA con anomalías citogenéticas relacionadas con mielodisplasia [10-19% (SMD/LMA) y ≥20% (LMA)]; cariotipo complejo (≥ 3 anomalías cromosómicas clonales no relacionadas en ausencia de otra clase que defina anomalías genéticas recurrentes), del(5q)/t(5q)/add(5q), -7/del(7q), +8, del(12p)/t(12p)/add(12p), i(17q), -17/add(17p) o del(17p), del(20q) y/o anomalías clonales idic(X)(q13)</b>          ↳ <b>LMA no especificado de otro modo (NOS) [10-19% (SMD/LMA) y ≥20% (LMA)]A</b></p> <p>→ <b>Sarcoma mieloide</b></p>	Act Ve a
8. Proliferaciones mieloides asociadas con el síndrome de Down	
9. Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas	
<b>10. Leucemia aguda de linaje ambiguo</b>	

**Tabla 2. Clasificación de neoplasias mieloides y leucemias agudas ICC 2022**

<b>10. Leucemia aguda de linaje ambiguo</b> → Leucemia aguda indiferenciada → Leucemia aguda de fenotipo mixto (MPAL) con t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR::ABL1</i> → MPAL, con t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> reordenado → MPAL, B/mieloide, NOS → MPAL, T/mieloide, NOS
<b>11. Leucemia/linfoma linfoblástico B</b>
<b>12. Leucemia/linfoma linfoblástico T</b>

Leucemia linfoblástica aguda B (LLA B)
LLA B con anomalías genéticas recurrentes
LLa B con t(9-22) (q34.1;q11.2) / BCR -ABL: - Con compromiso sólo linfoide - Con compromiso multilinaje
LLA B con t(v;11q23) /KMT2A rearreglado
LLA B con t(12;21) (p13.2;q22.1)/ETV6::RUNX1
LLA B hiperdiploide
LLA B con hiperdiploidía baja
LLA B casi haploide
LLA B con t(5;14) (q31.1;q32.3)/IL3::IGH
LLA B con t(1;19)(q23.3;p13.3)/TCF3::PBX1
LLA B BCR - ABL1 Símil: - Rearreglos tipo ABL1 - Activación JAK -STAT - NOS
LLA B con iAMP21

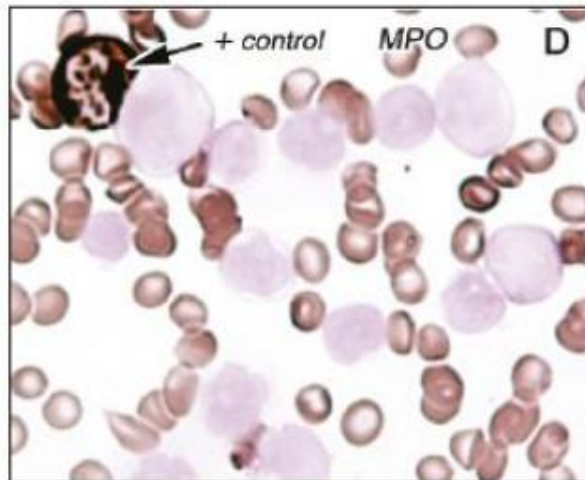
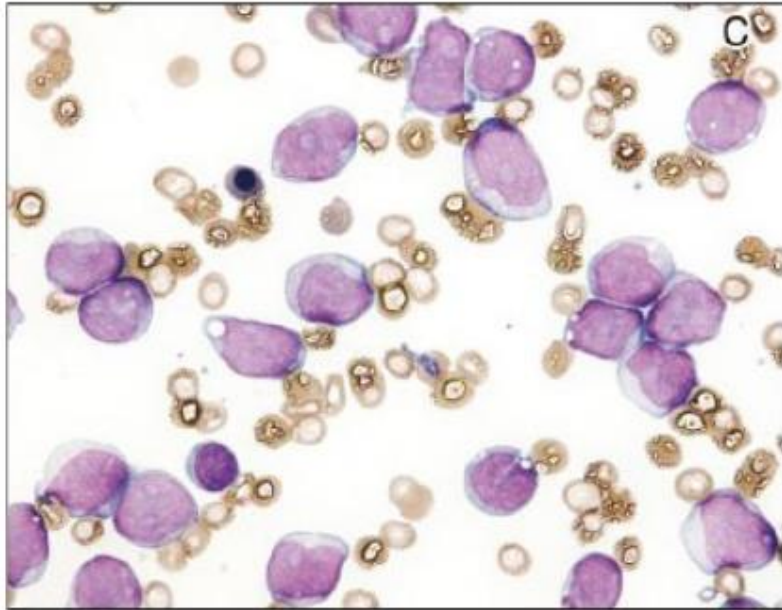
### Clasificación ICC 2022 de leucemias agudas

LLA B con reordenamiento del MYC
LLA B con reordenamiento de DUX4
LLA B con reordenamiento de MEF2D
LLA B con reordenamiento de ZNF384
LLA B con reordenamiento de NUTM1
LLA B con reordenamiento de HLF
LLA B con UBTF:ATXN7L3/PAN3,CDX2 ("CDX2/UBTF")
LLA B con IKZF1 N159Y
LLA B con PAX5 P80R
Entidades provisionarias de LLA B con: ETV6::RUNX1-símil Con PAX5 alterado Con mutación ZEB2 (p.H1038R) / IGH::CEBPE ZNF384-símil KMT2A-símil



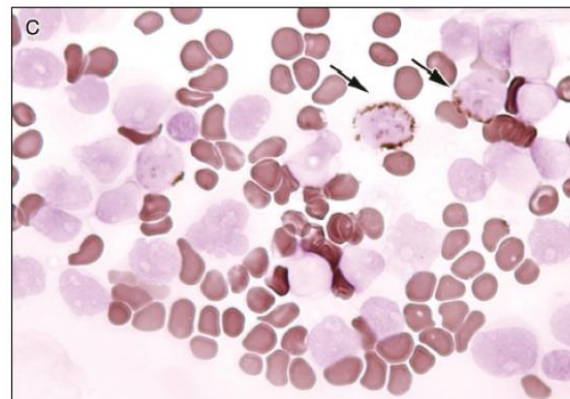
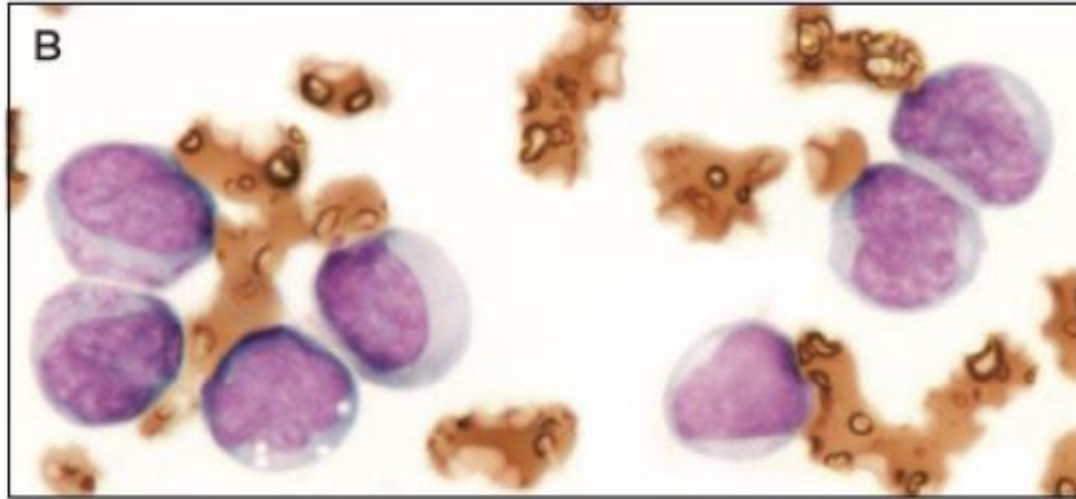
# LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

## LMA con mínima diferenciación



No hay evidencia de diferenciación mieloide ni por morfología ni por citoquímica → MPO a nivel ultraestructural, IF mieloide (CD33, CD13) y negatividad para marcadores linfoides.  
Morfología: blastos muy indiferenciados, agranulares, citoplasma abundante, núcleo redondo, uno o dos nucleolos, basofilia variable. Vacualización y forma monocitoide variable. A veces tipo linfoblastos.

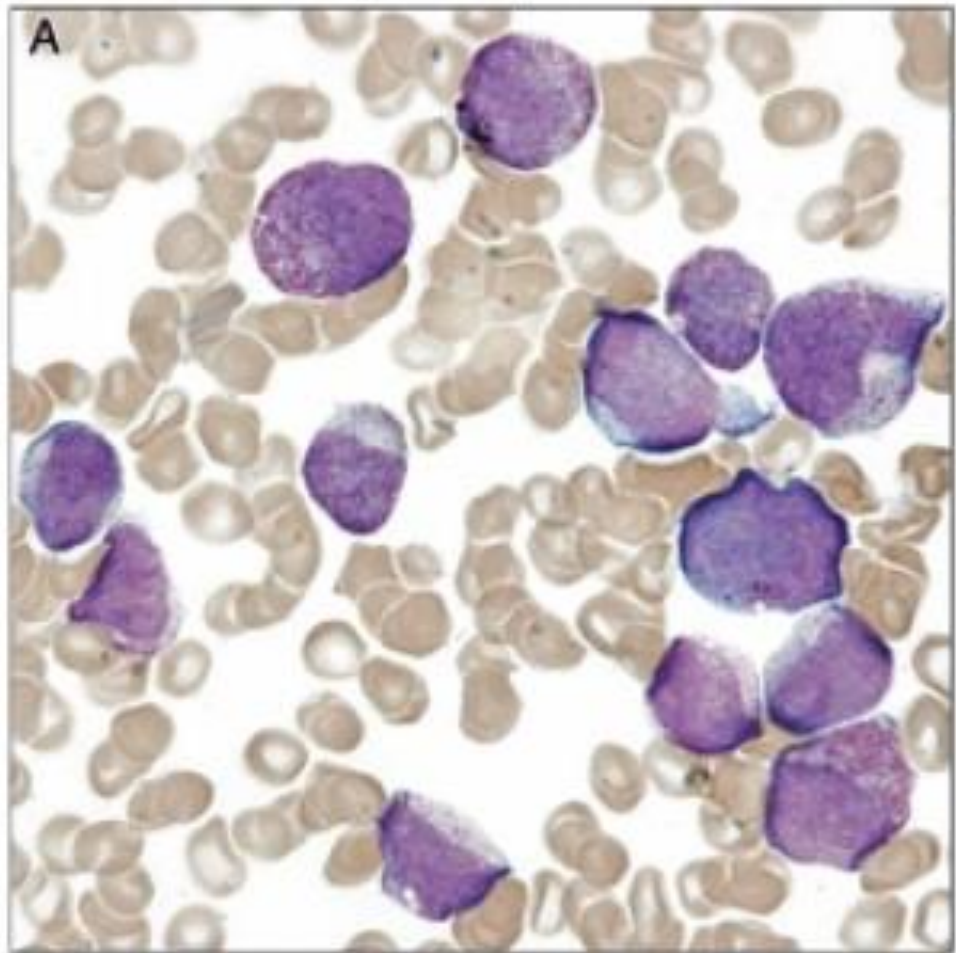
## LMA sin maduración



- Elevada infiltración por blastos (>90%, tipo I y II). Ausencia de elementos maduros.
- Morfología de los blastos: núcleo redondo, cromatina laxa, varios nucleolos. Escaso citoplasma hialino o débilmente basófilo. Citoplasma con finos gránulos azurófilos, bastones de Auer.
- Citoquímica: MPO o Sudán Black > 3%.



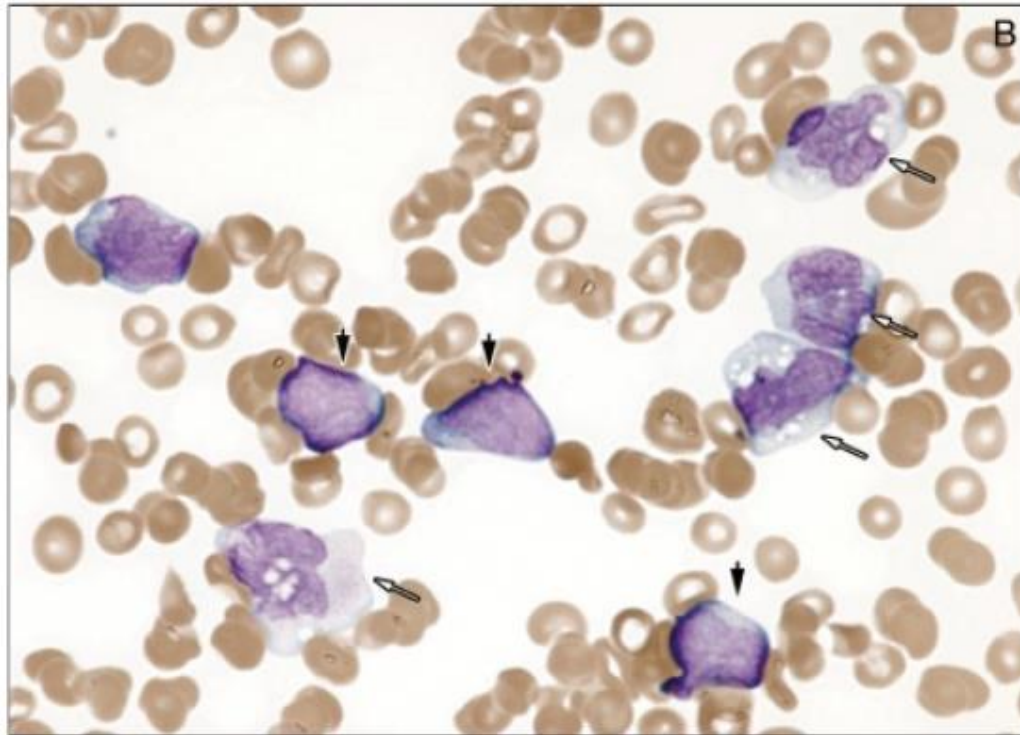
## LMA con maduración



- Más del 10% de elementos mieloides maduros y menos del 20% de componente monocítico.
- Disgranulopoyesis.
- Morfología de los blastos: con o sin granulación azurófila; bastones de Auer.

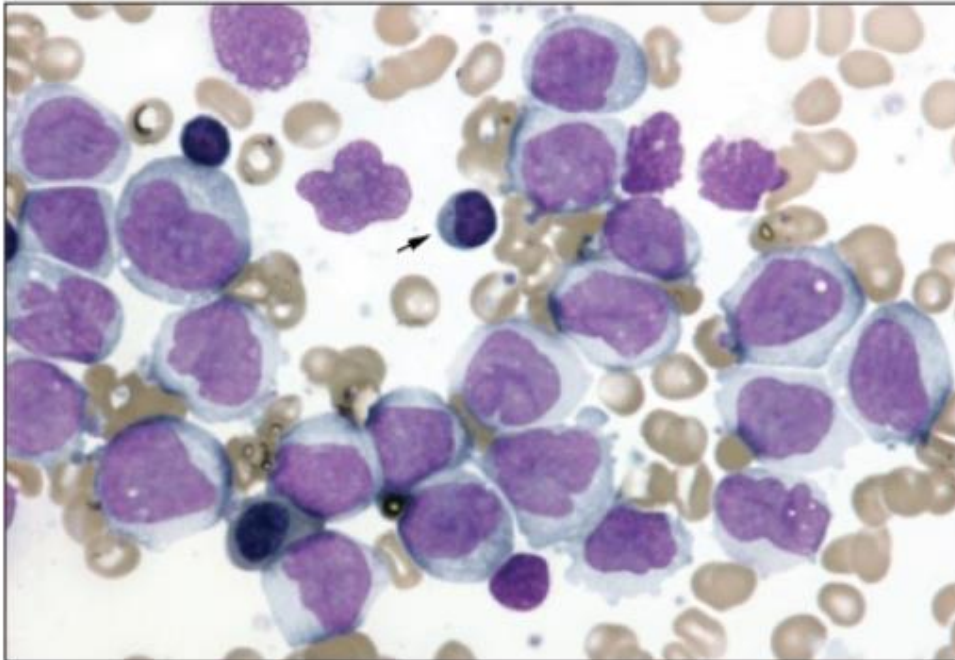


## Leucemia Aguda mielomonocítica (M4)



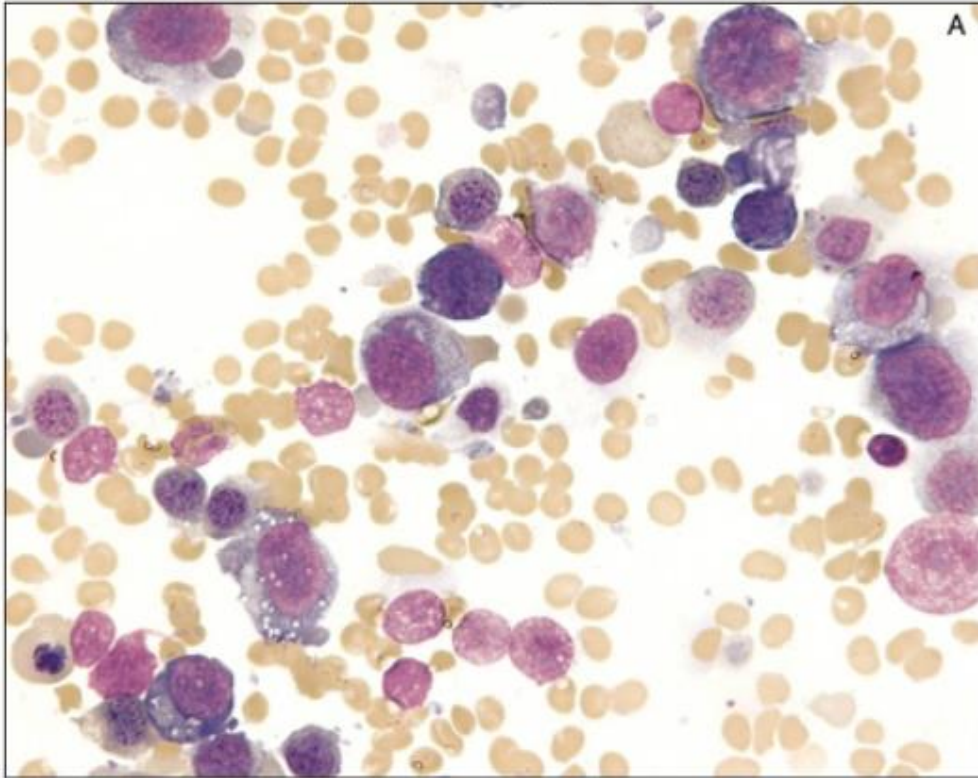
- >20% de blastos, con serie granulocítica en distintos estadios de maduración  $\geq 20\%$  y serie monocítica en distintos estadios de maduración  $\geq 20\%$ .
- Sangre periférica: monocitosis  $\geq (5 \times 10^9/L)$ .
- Morfología: **monoblastos** (gran tamaño, abundante citoplasma basófilo, mamelones, fina granulación azurófila, vacuolas, núcleo regular, nucleolos), **promonocitos** y **blastos mielodes**.
- Citoquímica: MPO > 3%, esterasas.

## Leucemia Aguda Monoblástica/ Monocítica



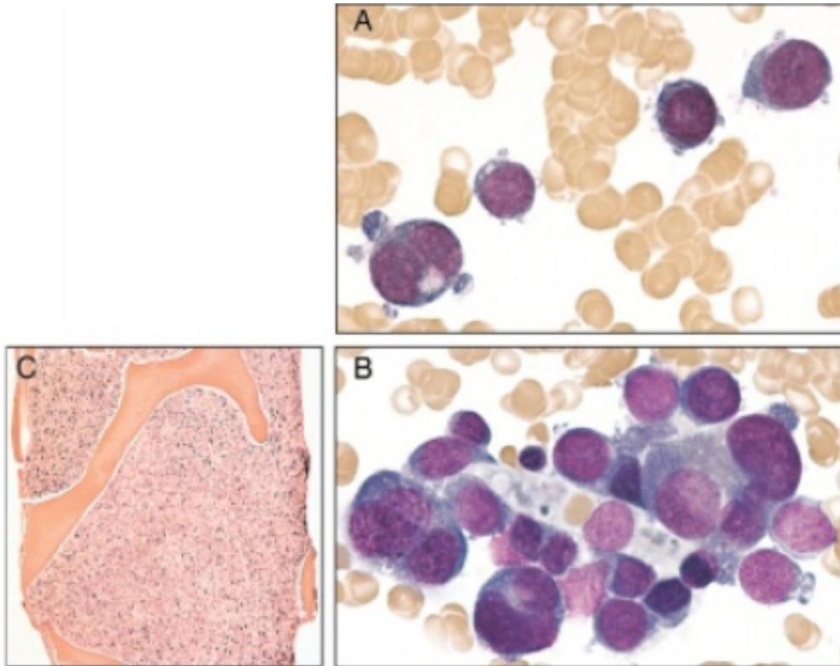
- Más del 80% de las células leucémicas medulares deben ser monocíticas (monoblastos, promonocitos, monocitos). <20% de serie granulocítica.

## Leucemia eritroide pura



- > 80% de células inmaduras comprometidas hacia la línea eritroide, sin componente mieloblástico significativo (<3%). Puede ser pura o indiferenciada (sin maduración) o con diferenciación.
- En la forma precoz sin maduración hay bloqueo a nivel de CFU-E o BFU-E → no es fácil demostrar el origen eritroide (inclasificable por IF).
- La forma con maduración cursa sin hiatus leucémico (> 80%), marcados signos diseritropoyéticos.

# Leucemia Aguda Megacarioblástica

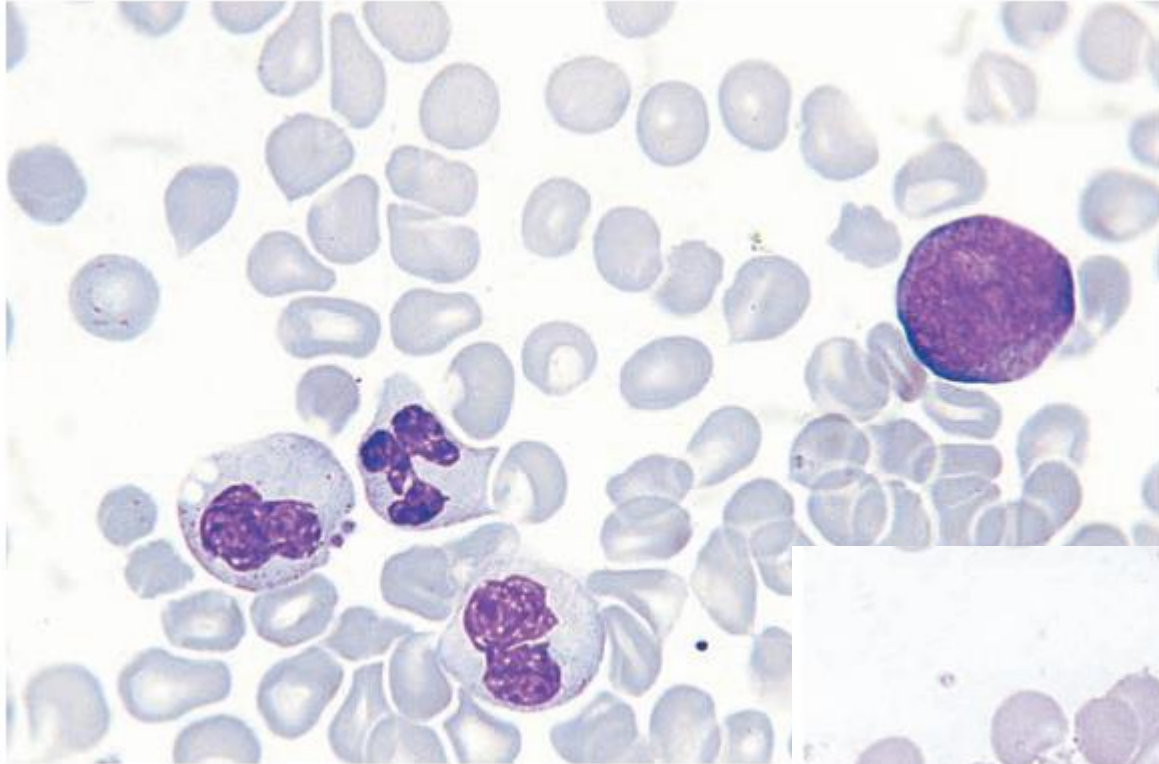


≥ 50% de los blastos son de estirpe megacariocítica. Aspecto pleomorfo, gran variabilidad de tamaño, citoplasma basófilo, a veces parecen linfoblastos y otras, presentan mamelones y hay desprendimiento plaquetario.

Pueden cursar con FIBROSIS MEDULAR → producción factores de crecimiento por los megacariocitos que estimulan la proliferación de fibroblastos.

En sp → puede observarse micromegacariocitos, plaquetas dismórficas.

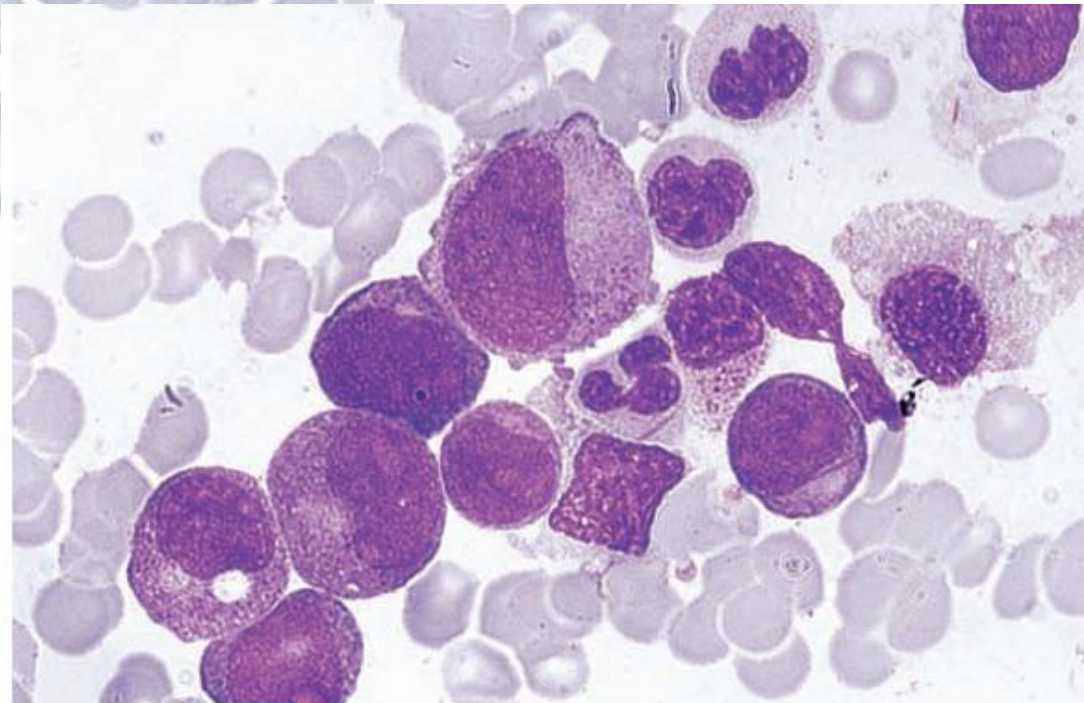




## LMA t (8;21)

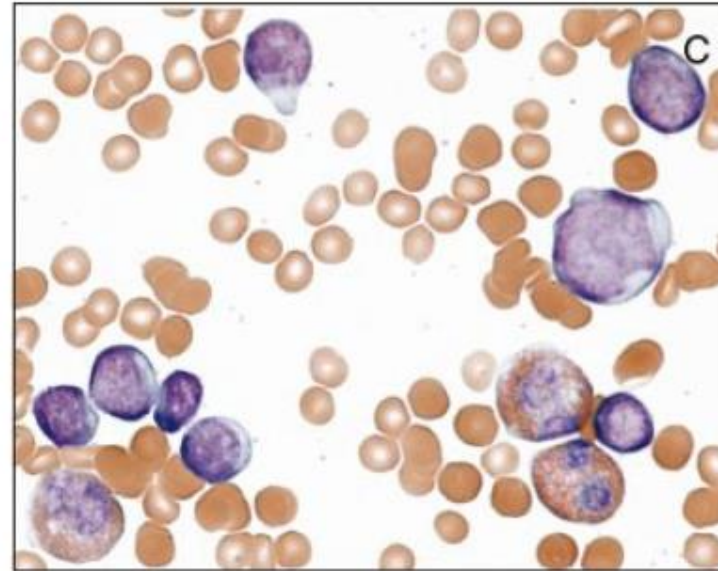
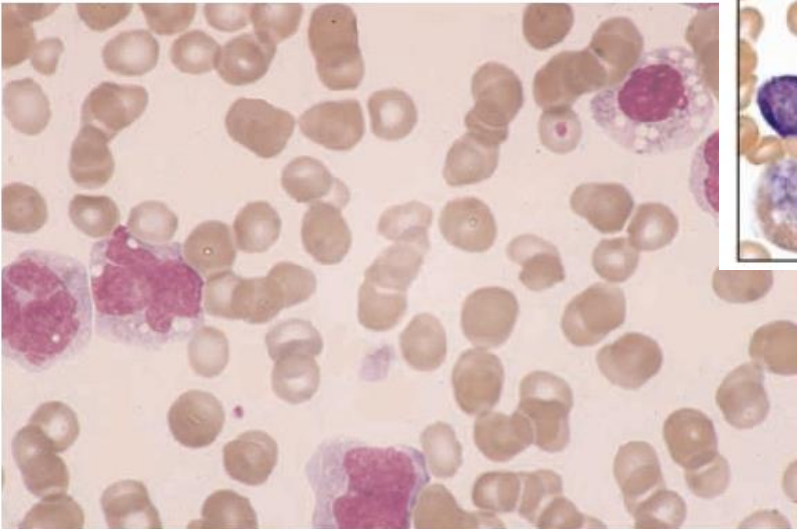
Formación del gen quimérico RUNX1-RUNX1T1 previamente conocido como AML1-ETO

Suele presentar características de M2



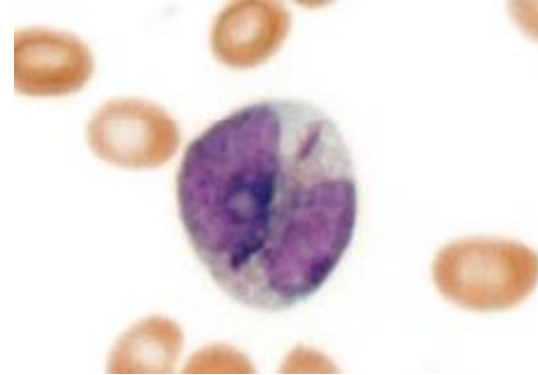
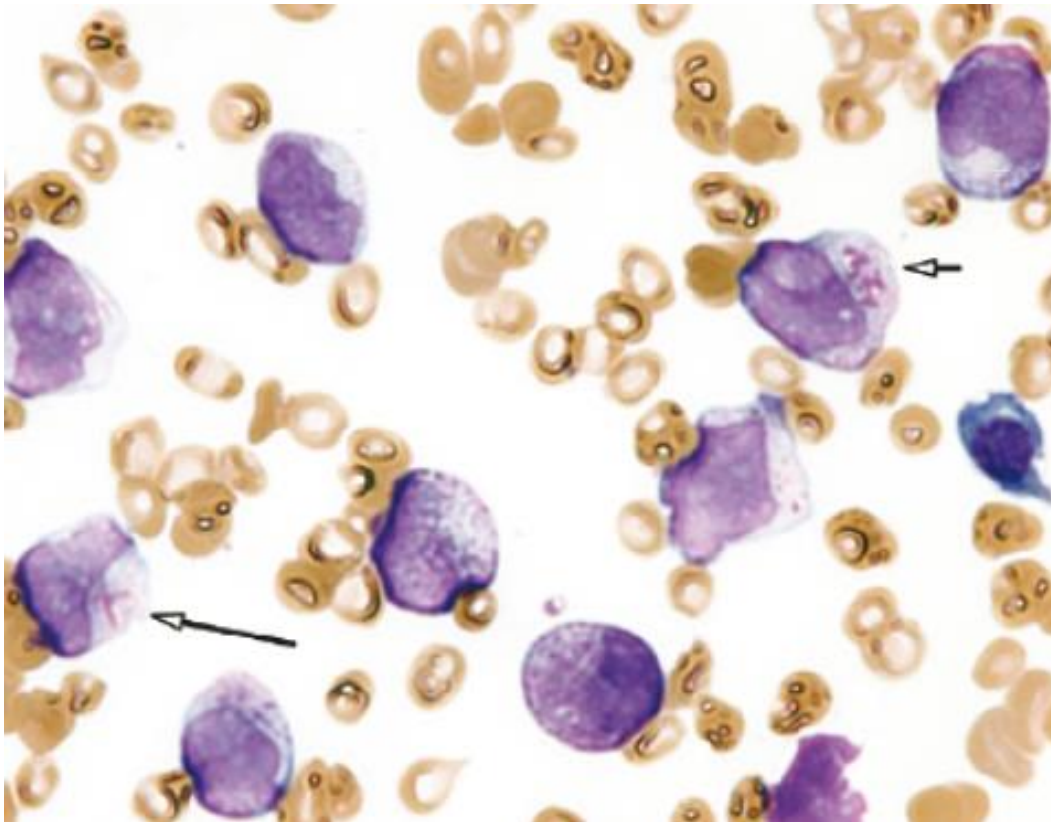
# LMA con inv(16) , t(16;16) o del16

inv(16)(p13.1q22)



Características de L. mielomonocítica con eosinofilia medular.  
Componente monocítico y granulocítico de más del 20% c/u.  
Monocitosis en sp.  
Pueden observarse bastones de Auer  
Gen quimérico CBFβ/MYH11.

## LMA con t(15;17) (q22;q12)



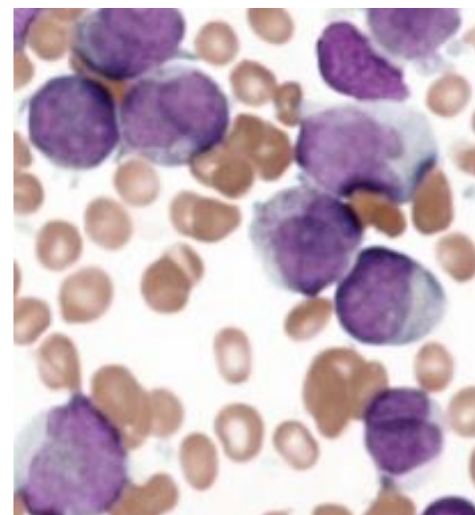
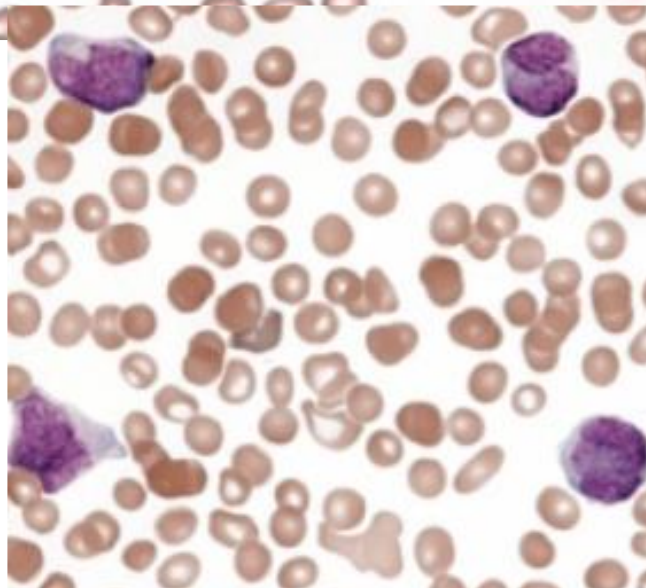
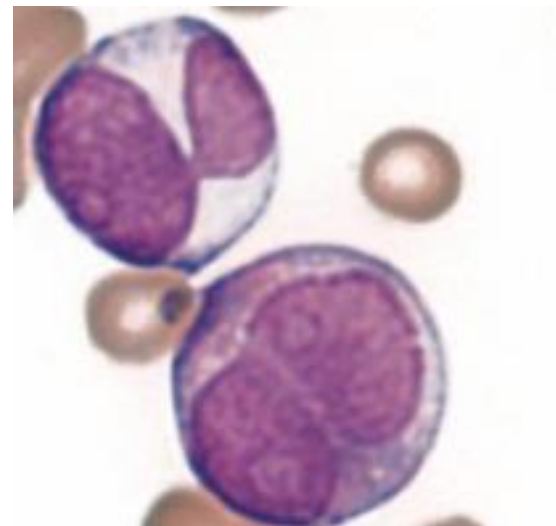
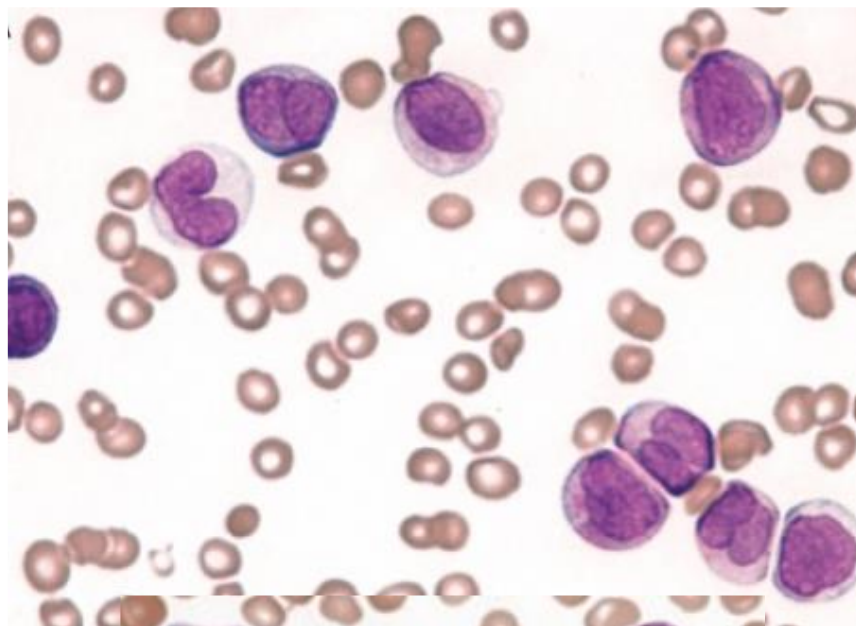
Variante típica o hipergranular: fácil de diagnosticar morfológicamente, suele cursar con leucopenia. Blastos hipergranulares, accidentes hemorrágicos muy graves (CID).

Promielocitos patológicos: granulación citoplasmática muy evidente, azurófila, abundante. Se observan manojos de bastones de Auer (células de Fagott). Núcleos con escotaduras, lobulaciones, dos segmentos.

Genética: la traslocación fusiona el gen PML con el gen RAR $\alpha$



# LMA con t(15;17) (q22;q12)



M3 variante  
microgranular



Tabla 2 Principales características de las anomalías genéticas recurrentes en la Leucemia mieloide aguda

Gen	Tipo de proteína	Clase de mutación	Cariotipo asociado	Fenotipo (FAB) comúnmente asociado	Pronóstico	Mutaciones adicionales asociadas
RUNX1-RUNX	Factor de transcripción	Clase II	t(8;21)(q22;q22)	M2	Bueno	Mutaciones en KIT
CBFB-MYH11	Factor de transcripción	Clase II	inv(16)(p13.1q22)	M4v	Bueno	Mutaciones en KIT
PML-RARA	Factor de transcripción	Clase II	t(15;17)(q22;q12)	M3	Bueno	Mutaciones en FLT3
MLLT3-MLL	Remodelador de la cromatina	Clase II	t(9;11)(p22;q23)	M4 y M5	Intermedio	—
DEK-NUP214	Factor de transcripción y nucleoporina	Clase II	t(6;9)(p23;q34)	M2 y M4	Malo	Mutaciones en FLT3
RPN1-EVI1	Factor de transcripción	Clase I	inv(3)(q21q26.2)	M1, M4 y M7	Malo	—
RBM15-MKL1	Factor de transcripción	Clase II	t(1;22)(p13;q13)	M7	Malo	—
FLT3	Receptor tirosina cinasa	Clase I	Normal, t(15;17)(q22;q12) y t(6;9)(p23;q34)	M3, M4 y M5	Malo	Mutaciones en NPM1 y DNMT3a
NPM1	Histona chaperona	Clase II (?)	Normal	M4 y M5	Bueno	Mutaciones en FLT3
CEBPA	Factor de transcripción	Clase II	Normal	M0 y M2	Bueno	Mutaciones en FLT3

# Leucemia Linfóide Aguda

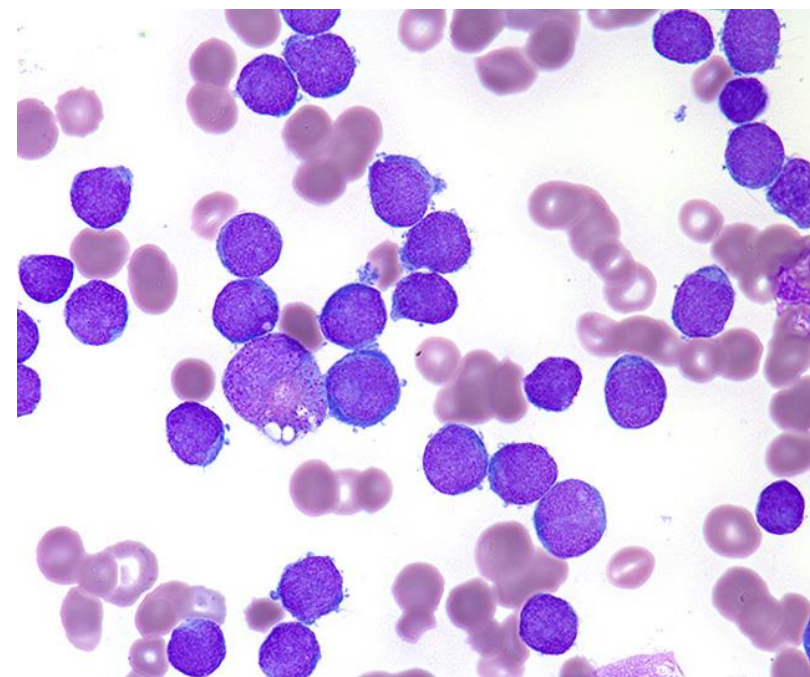
# Leucemia Linfoblástica B

- En el caso de las LLA B, hay anomalías genéticas recurrentes que se asocian a una clínica, inmunofenotipo y progresión única y característica, por eso son consideradas como entidades separadas.
- Las alteraciones genéticas se detectan en el 65 al 80% de los casos.

**Tabla 6.** Alteraciones citogenéticas y/o moleculares: correlato con inmunofenotipo, edad y pronóstico.

Riesgo	Citogenético	Rearreglo genético	Linaje LLA	Frecuencia en adultos	Frecuencia en niños
Bajo	Hiperdiploidía alta (51-65 cr)	-	B	7%	25%
	t(12;21)(p13;q22) (críptica)	ETV6::RUNX1	B común, pre-B	2%	22%
	t(1;7)(p32;q35) y t(1;14)(p32;q11), y deleción intersticial de 1p32	Desregulación del gen TAL1	T	12%	7%
Bajo/ Intermedio	t(1;19)(q23;p13.3)	TCF3::PBX1	Pre-B	3%	6%
Alto	Hipodiploidía (<44cr), hipodiploidía baja (30-39 cr)	-	B	2%	1%
	Cariotipos casi triploides (60-68 cr)	-	B	Aumenta con la edad	
	Cariotipos complejos (≥5 alteraciones cr)	-	B	Aumenta con la edad	
	t(9;22)(q34.1;q11.2)	BCR::ABL1	B (raro T)	25%	2%-4%
	t(4;11)(q21;q23.3) y otros rearreglos del 1q23	KMT2A (MLL)	Pro-B (raro T)	8%	5% (80% en < de 1 año)
	t(5;14)(q31;q32)	IL3::IGH	B (con eosinofilia)	<1%	<1%
	Alt. del brazo largo del cromosoma 21	iAMP21 (amplificación es de RUNX1)	B común, pre-B	<1%	2% (~9 años)
	t(17;19)(q22;p13)	TCF3::HLF	Pre-B	<1%	<1%
	---	Ph-símil (BCR::ABL1-símil) CRLF2, ABL1, ABL2, PDGFRB, PDGFRA, JAK	B	10%-30% (25% en AYA)	5-10%
	Alteraciones en 17p	Mutaciones de TP53	B y T	15% en B y 7% en T (91% en hipodiploides, rMYC y recaídas)	2-3% (30-40% en recaídas)
t(5;14)(q35;q32)	TLX3::BCL11B	T	1%	3%	

## Leucemia Linfoblástica B

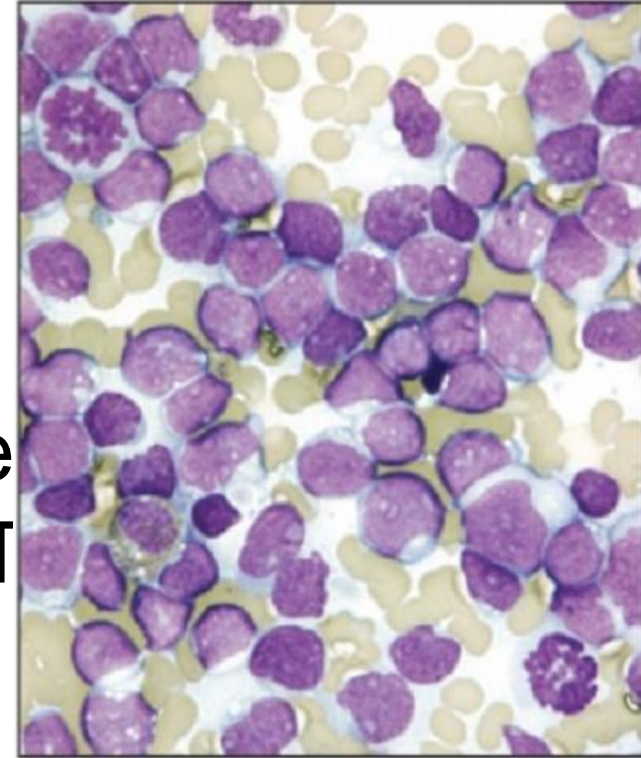


**Tabla 3.** Clasificación inmunológica de las neoplasias de linfoblastos B

Línea B	Estadio	Expresión fenotípica	Considerar	Asociación genética
<b>Precursor</b> BCD19(+) CD22(+) CD79a(+)HLA- DR(+)	ProB	CD10(-), CD34(++), CD20(-), TdT (++) CD38(++), CD81(++)	NG2,(7.1),CD15 CD65, índice ADN	t(v;11q23.3)/ rearrnglos deKM- T2A(MLL)
	Común	CD10(+++), CD34(++), CD20(-/+) Cadena $\mu$ (-), TdT (++) CD38(++), CD81(++)	CD58, CD123, CD66c, CD11b, CD9, CD13, CD33, CD52, CD24, CD21, índice ADN	t(9;22)(q34.1; q11.2)/ BCR::ABL1; t(12;21)(p13.2; q22.1)/ ETV6::RUNX1; Hiperdiploide Hipodiploide
	PreB	CD10(+) CD34(-) CD20(+), cadena $\mu$ + TdT++ CD38(++), CD81(++)	CD58, CD123, CD66c, CD38, CD81, CD11b, CD9, CD13, CD332 CD24, CD21, índice ADN	t(1;19)(q23; p13.3)/ TCF3::PBX1/ TCF3::HLF
<b>Madura B</b> (ver sección linfomas)	CD20(++) TdT (-) CD10(+) CD34(-) K (+) o $\lambda$ (+),CD38(++), CD81(++)		CD43, CD95, IGM,	Rearranglos de MYC t(8;14), t(2;8), t(8;22)

# Leucemia Linfoblástica T

- El 50-70% de los casos de LLA/LL T presentan alteraciones cromosómicas fundamentalmente en cromosomas donde se localizan genes de los receptores de células T → desregulación



**Tabla 4.** Clasificación inmunológica de las neoplasias de linfoblastos T

<b>LíneaT</b>	<b>Estadio</b>	<b>Expresión fenotípica</b>	<b>Considerar</b>
<b>Precursor T CD7(++)</b> CD3c (+) CD3m (-/+) débil	Pro T (T I)	CD2(-), CD5(-), CD8(-), CD4(-),TdT(++), CD34(+/-)	CD44, CD127, CD10,C- D45RA, CD38, CD13, CD33,CD56,CD117, índice de ADN
	Early T	CD5(+) débil, CD8(-), CD1a(-), CD2(-), TdT(+)	
	Pre T (T II)	CD2(+) y/o CD5(+) y/oC- D8(+),CD1a(-),mCD3(-)	
	Intermedia o cortical T (TIII)	CD1a (+), CD34(-), CD4(+), CD8(+), CD3m (+)	
<b>Madura T (TIV)</b> CD7(++) CD3c(+) CD3m(+)	Madura T	CD3m (+), CD1a (-), TCR $\alpha\beta$ (+) oTCR $\gamma\delta$ (+)	

# Leucemias Agudas de Linaje Ambiguo



# Leucemias Agudas de Linaje Ambiguo

- El diagnóstico y clasificación de las LA requiere abordaje multidisciplinario (morfología, CF, citogenético y BM) Mieloide, linf. B o linf. T
- Las leucemias agudas de linaje ambiguo (LALA) son leucemias en las cuales las características morfológicas, citoquímicas e inmunofenotípicas de la población blástica no permiten la asignación de un linaje celular determinado (al menos en forma fácil).

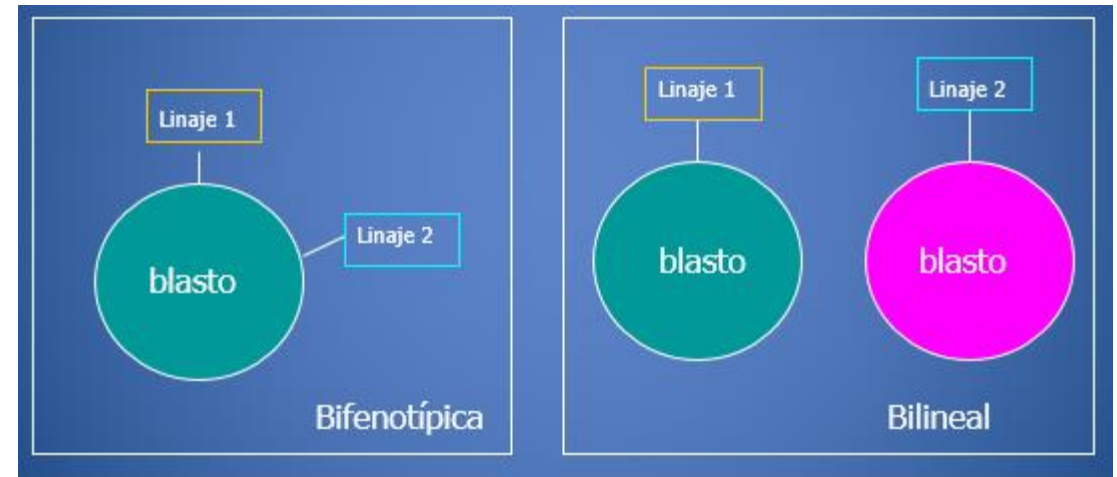
# Leucemias Agudas de Linaje Ambiguo

-Han recibido diferentes denominaciones: de linaje indeterminado, de fenotipo mixto, híbridas, bifenotípicas, con fenotipo ambiguo...

-**Fenotípicamente** incluyen las LA indiferenciadas y las de fenotipo Mixto (MPAL)

## ✓ MPAL

- BILINEAL: coexistencia de 2 (o más) poblaciones blásticas con diferentes linajes
- BIFENOTIPICA: una población de blastos con coexpresión de antígenos de 2 (o más) linajes



# Leucemias Agudas de Linaje Ambiguo

Leucemias agudas de linaje ambiguo (OMS 2016)

Subtipo
Leucemia aguda indiferenciada
Leucemia aguda con fenotipo mixto con t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR/ABL1</i>
Leucemia aguda con fenotipo mixto con t(v;11q23); con rearrreglo <i>MLL</i>
Leucemia aguda con fenotipo mixto B/ Mieloide, NOS
Leucemia aguda con fenotipo mixto T/ Mieloide, NOS

**Table 12.** Acute leukaemias of ambiguous lineage.

**Acute leukaemia of ambiguous lineage with defining genetic abnormalities**

Mixed-phenotype acute leukaemia with *BCR::ABL1* fusion

Mixed-phenotype acute leukaemia with *KMT2A* rearrangement

Acute leukaemia of ambiguous lineage with other defined genetic alterations

Mixed-phenotype acute leukaemia with *ZNF384* rearrangement

Acute leukaemia of ambiguous lineage with *BCL11B* rearrangement

**Acute leukaemia of ambiguous lineage, immunophenotypically defined**

Mixed-phenotype acute leukaemia, B/myeloid

Mixed-phenotype acute leukaemia, T/myeloid

Mixed-phenotype acute leukaemia, rare types

Acute leukaemia of ambiguous lineage, not otherwise specified

Acute undifferentiated leukaemia

# CASOS CLÍNICOS

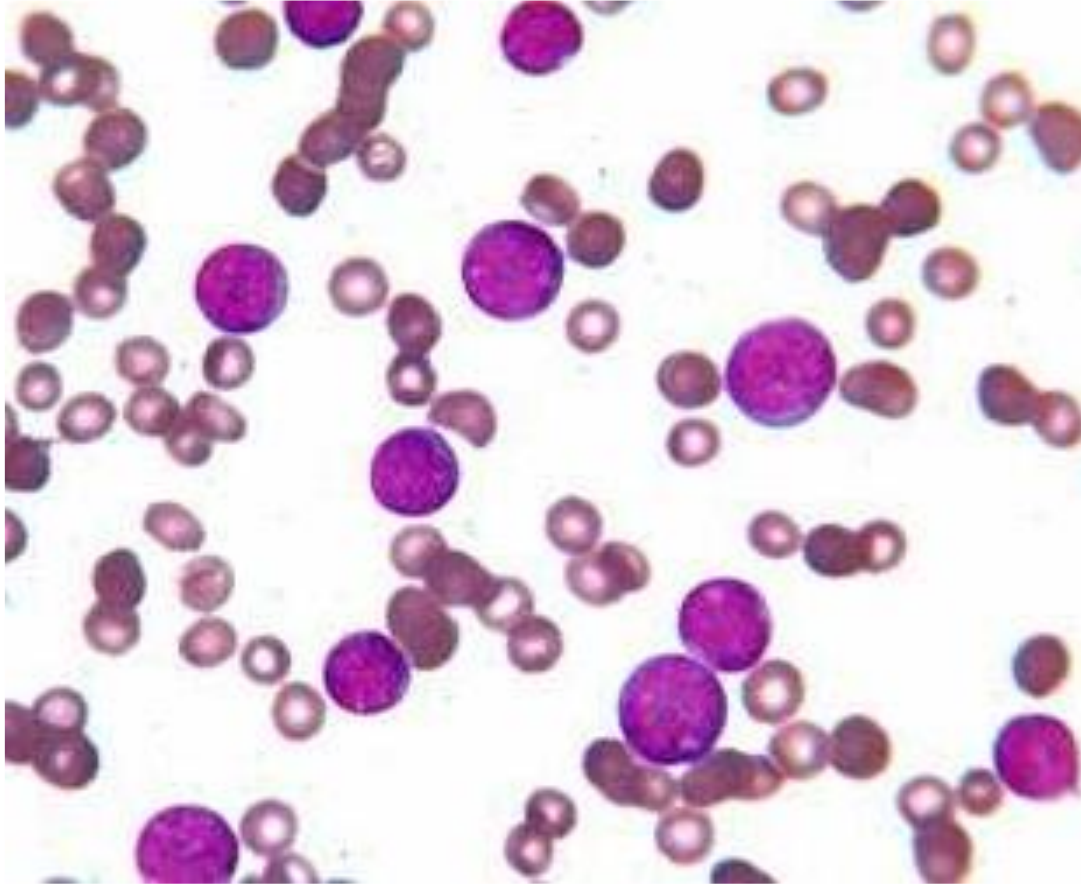
# CASO 1

- Paciente masculino de 9 años de edad.
- Se presenta a la consulta por fiebre, inapetencia y pérdida de peso, astenia, palidez y hemorragias cutáneas.

# *Hallazgos hematológicos en Sangre Periférica*

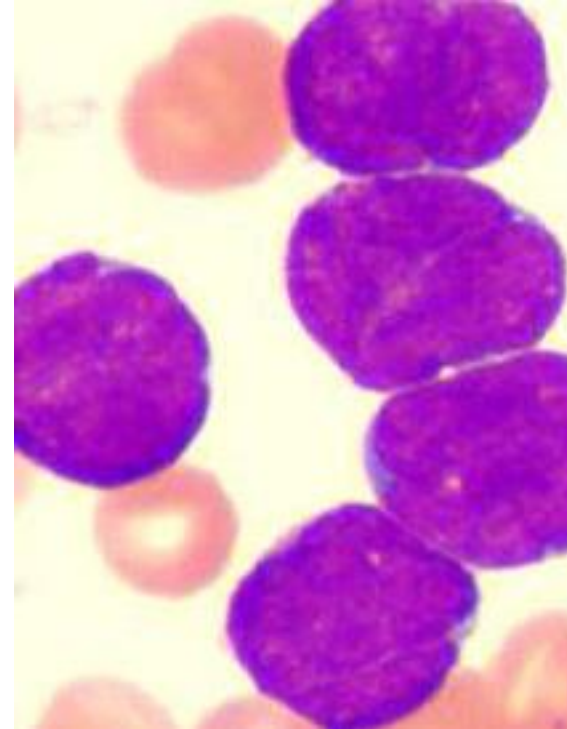
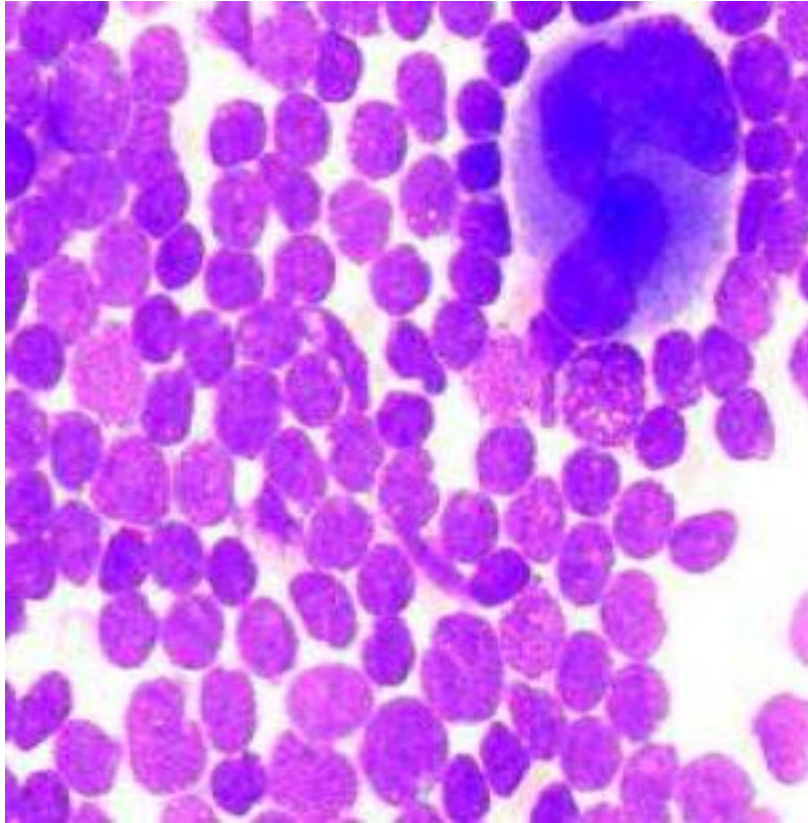
- Recuento de blancos: 55.000/mm<sup>3</sup>.
- Recuento de plaquetas: 80.000/mm<sup>3</sup>.
- Hemoglobina: 8.5 g/l.
- HTO: 25 %.
- VCM: 82 fl.
- HCM: 28 pg.
- CHCM: 33 g/dl.

# *Sangre Periférica*



- ▶ **Blastos: 80% - Linfocitos: 15% - Neutrófilos: 5%.**

# *Médula ósea*



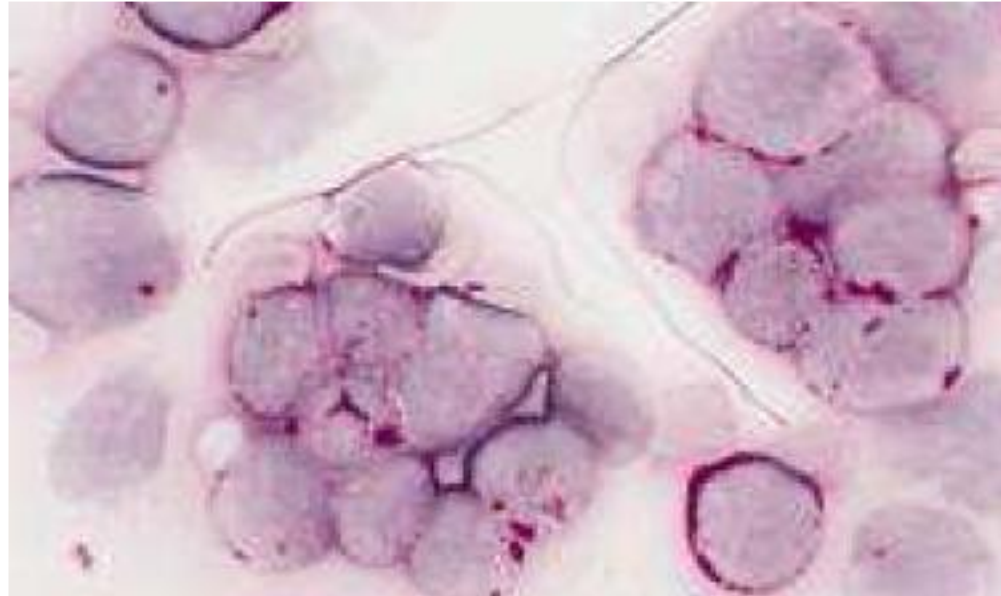
Blastos de tamaño pequeño a mediano, patrón de cromatina relativamente fina, uno o indistintos nucleolos, citoplasma escaso y basófilo.



# Hallazgos en Médula ósea

- Citoquímica:

- MPO (-)
- Esterasas (-)
- PAS (+).

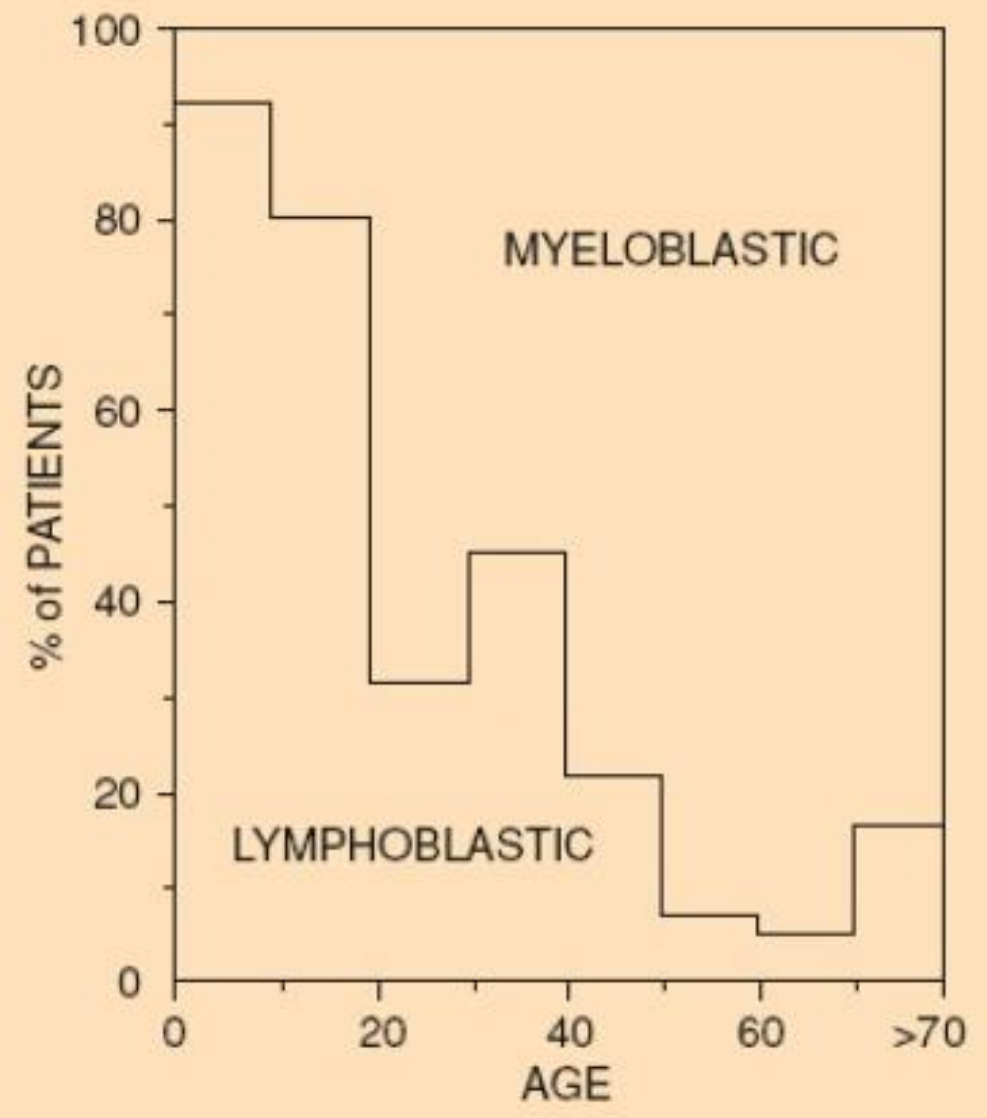


- Citometría de flujo:

- 90 % de blastos DR (+), CD 34 parcial (+), CD 19 (+), CD 20 (+), CD 10 (+).  $\mu$  Citoplasmática (-).

- Alteraciones cromosómicas: t (9,22)

Incidence of AML versus ALL with age



# Clasificación LLA según EGIL

FRECUENCIA	SUBTIPOS	MARCADORES INMUNOLOGICOS
5%	LAL B1 o pro-B	CD79a+ y/o CD 22+ y/o CD19+,CD34+
60%	LAL B2 o comun	CD79a+ y/o CD 22+ y/o CD19+,CD34± <b>CD 10+</b>
15%	LAL B3 o pre- B	CD79a+ y/o CD 22+ y/o CD19+, <b>Cad <math>\mu</math> intracitoplasmatica</b>
3%	LAL B4 o maduros	CD79a+ y/o CD 22+ y/oCD19+, <b>Ig Sup+</b>

Diagnóstico: LLA B “común” con t (9;22)

# Tratamiento

- Inducción (glucocorticoides-vicristina-asparaginasa + inhibidores de la tirosinkinasa)
- Consolidación - intensificación.
- Profilaxis del SNC.
- Mantenimiento.
- Trasplante alogénico de médula ósea.

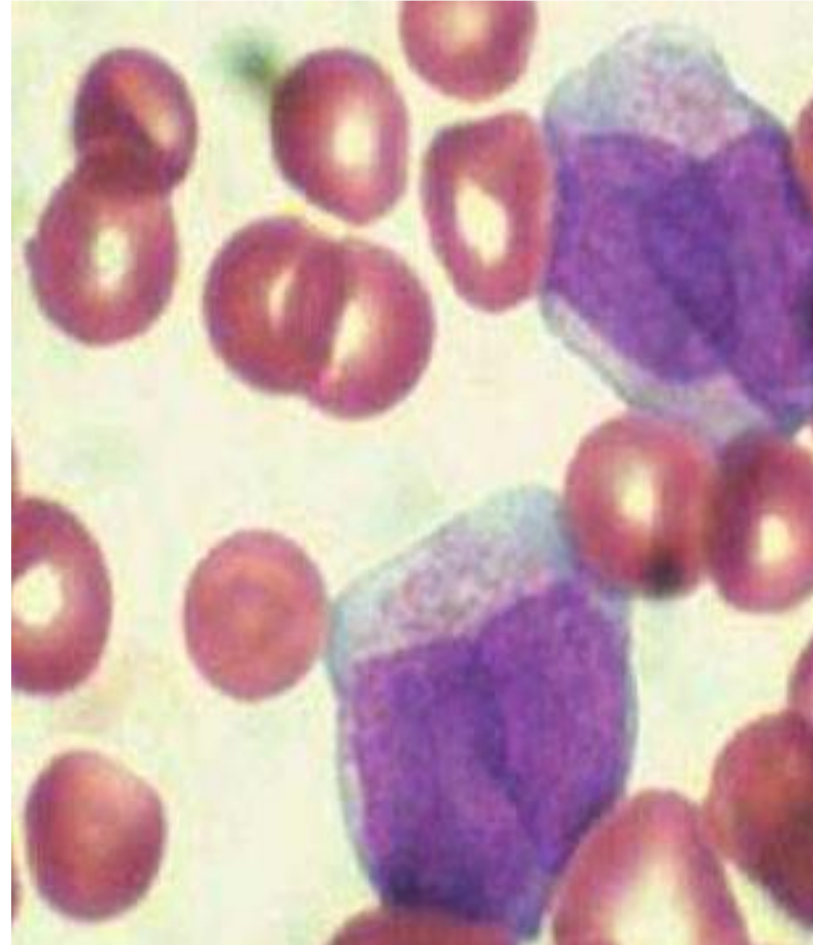
## CASO 2

- Varón de 3 años que se presenta a la guardia con epistaxis . Refiere hematomas durante las semanas previas, manchas purpúricas en todo el cuerpo y episodios de fiebre.

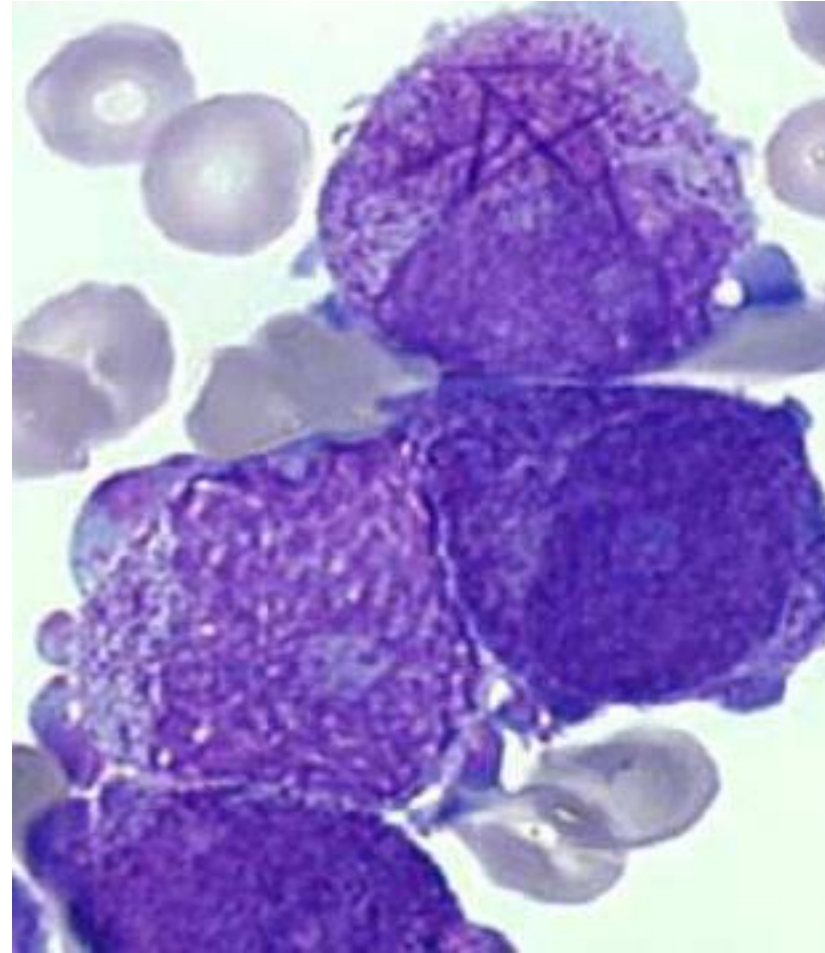
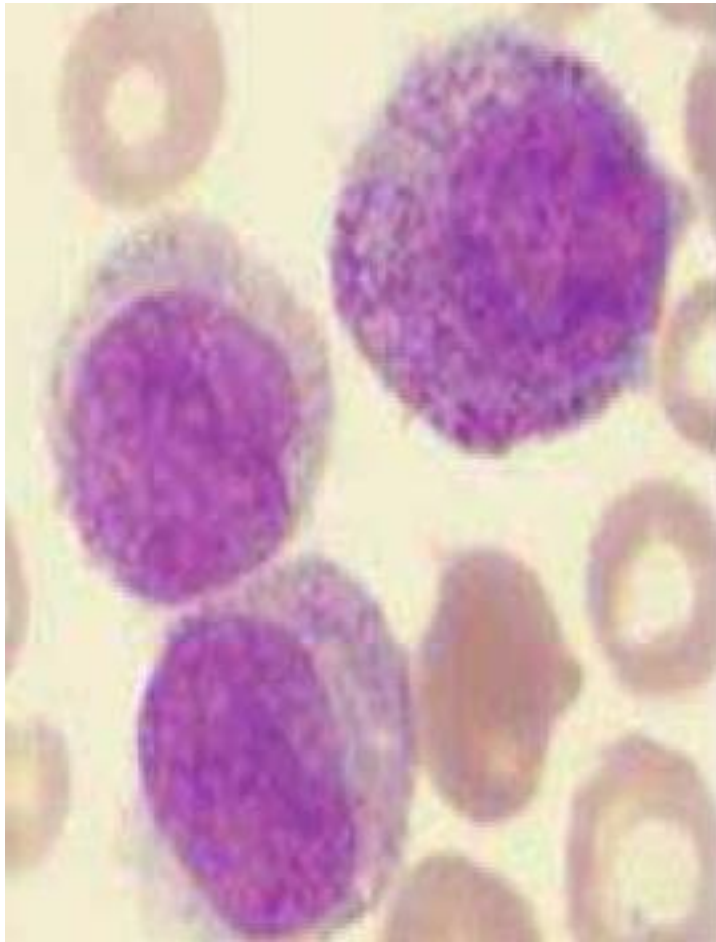
## *Hallazgos hematológicos en Sangre Periférica*

- Recuento de blancos: 2.900/mm<sup>3</sup>.
- Recuento de plaquetas: 5.000/mm<sup>3</sup>.
- Hemoglobina: 8.5 g/l.
- HTO: 25 %.

# *Sangre Periférica*



# *Médula ósea*





# *Hallazgos en Médula ósea*

- Citoquímica:
  - MPO (+) en el 100% de los blastos.
  - PAS (-).
- Citometría de flujo:
  - HLA DR (-), CD 34 (-), CD 13 (+), CD 33 (+), CD 15 (-).
- Alteraciones cromosómicas: t (15,17)
- Anormalidad molecular : PML/RARA

- *Diagnóstico:*

Leucemia Promielocítica aguda con t(15;17) (q22;q12)

# Tratamiento

- De Inducción: ATRA + Antraciclínicos.
- De consolidación: se aplica de acuerdo al grupo de riesgo del paciente.
  - Riesgo bajo: leucocitos menor a  $10000/\text{mm}^3$  y plaquetas mayor a  $40000/\text{mm}^3$ .
  - Riesgo intermedio: leucocitos menor a  $10000/\text{mm}^3$  y plaquetas menor a  $40000/\text{mm}^3$ .
  - Riesgo alto: leucocitos mayor a  $10000/\text{mm}^3$  y plaquetas menor  $40000/\text{mm}^3$ .
- De mantenimiento.

## CASO 3

- Neonato de 9 días de vida, ingresa para estudio de hepatoesplenomegalia y petequias que se registraron a las 24 hs de nacido.
- Historia clínica: sin antecedentes obstétricos ni perinatólogicos, excepto madre portadora de Streptococo - B.

- Exploración física:

- Recién nacido de 2.750 kg y 47 cm de longitud.
- A las 24 Hs de vida se detectan petequias y hepatoesplenomegalia.
- Discreta ictericia de piel y mucosas.
- Petequias en la zona lumbar, sacra y nalgas.
- Abdomen blando y distendido con hepatomegalia (5cm) y esplenomegalia (3cm) por debajo del reborde costal.

- Laboratorio:

- Bilirrubina total: 3.7 mg/dl.
- LDH: 2327 U/l.
- GOT: 34 U/l.
- GPT: 65 U/l.

- Pruebas de coagulación:

- Tiempo de protrombina: 70%.
- KPTT: 36 seg.

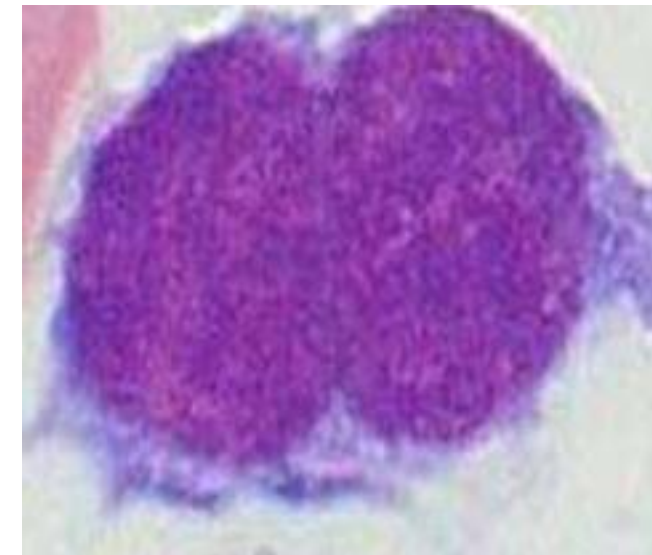
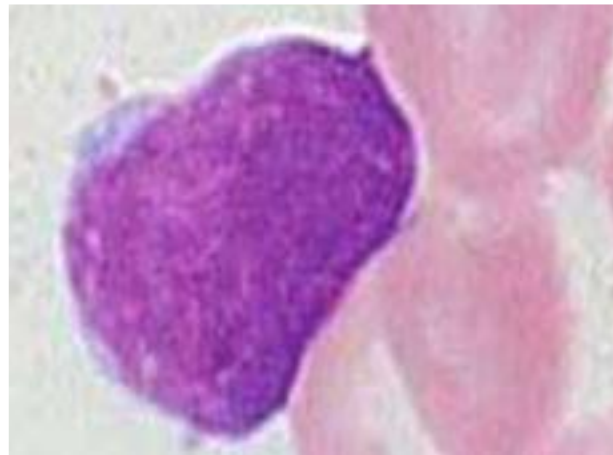
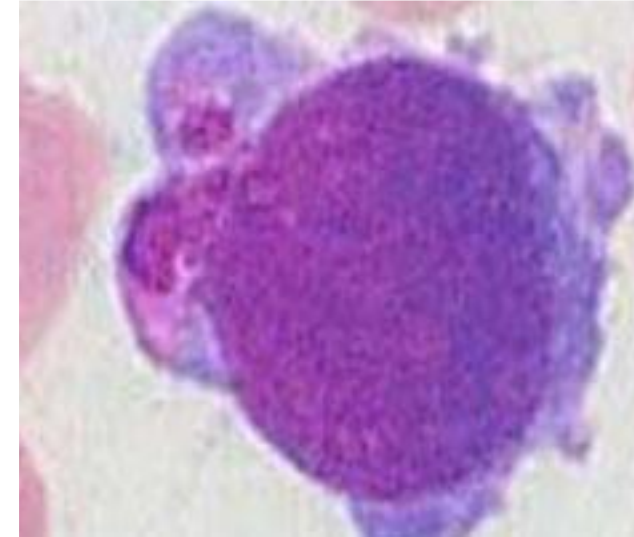
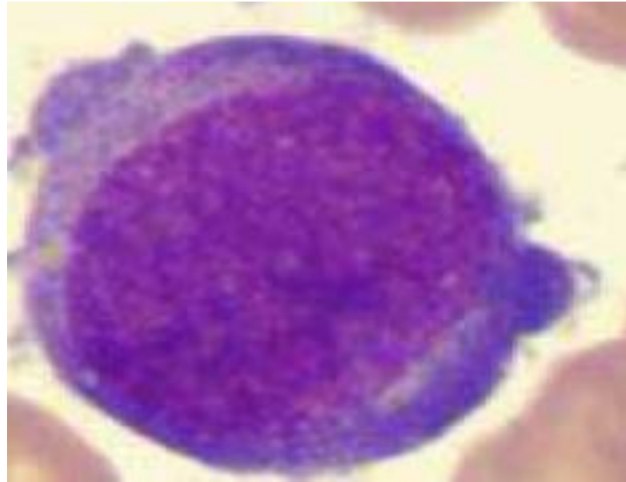
## *Hallazgos hematológicos en Sangre Periférica*

- Recuento de blancos: 12.000/mm<sup>3</sup>.
- Recuento de plaquetas: 11.000/mm<sup>3</sup>.
- Hemoglobina: 10 g/l.
- HTO: 31 %.
- VCM: 95 fl.



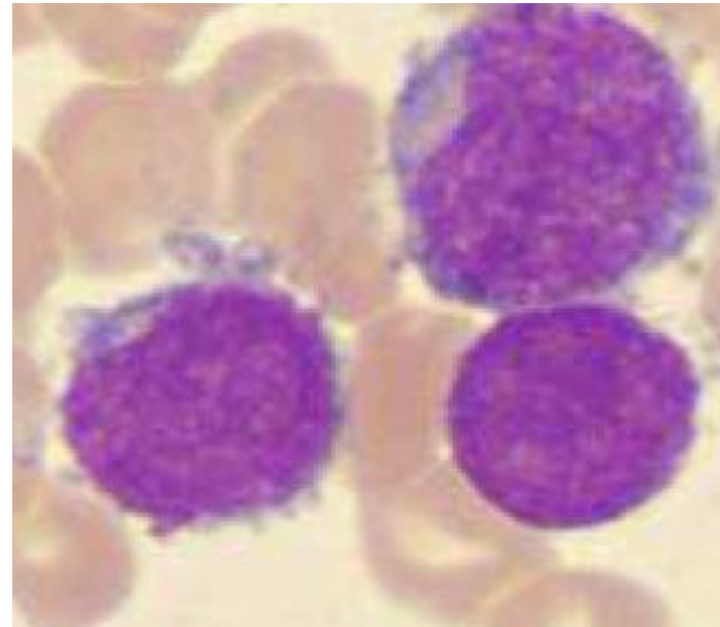
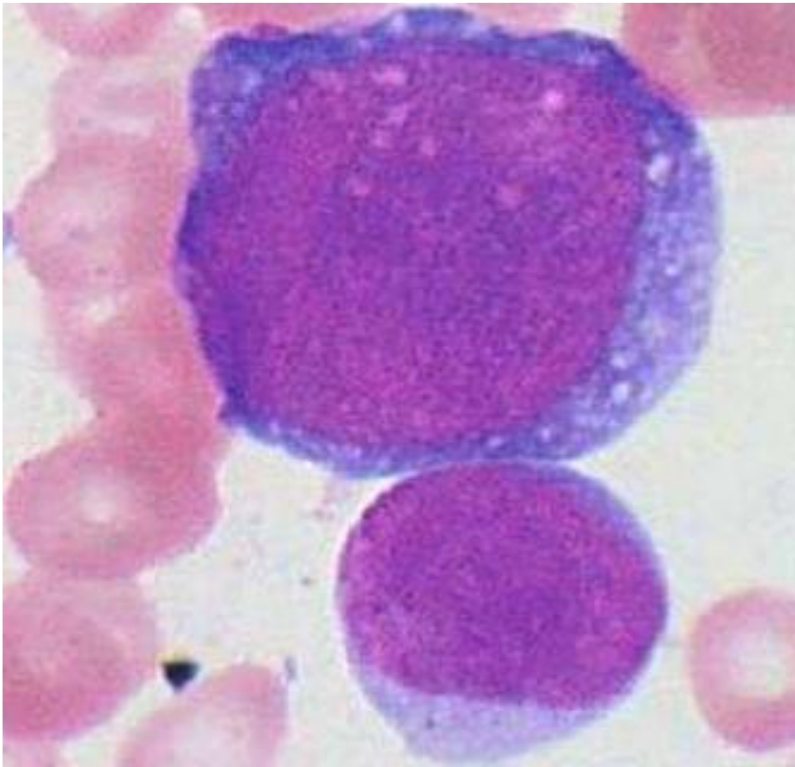
# *Sangre periférica*

- ▶ Mt 2%
- ▶ C 2%
- ▶ S 28%
- ▶ Eo 2%
- ▶ Li 39%
- ▶ Mo 15%
- ▶ Blastos 12%
- ▶ Eb 10%



# Hallazgos en Médula ósea

- ▶ Extracción dificultosa con escaso grumo medular, celularidad disminuida con ausencia de megacariocitos. Infiltración del 42%, por células inmaduras, de aspecto blástico; morfológicamente de tamaño mediano, relación núcleo/citoplasma aumentada, núcleo redondo con cromatina laxa y nucléolo. Citoplasma basófilo, agranular, algunas células presentan protuberancias citoplasmáticas.



- Citoquímica:
  - Mieloperoxidasa (-)
  - PAS (+) en mazacote.
- Inmunofenotipo:
  - CD 41 (+), CD 61 (+) y CD 33 (+).
  - El resto de los marcadores fueron negativos.
- Cariotipo de MO:
  - 46, xx t (1,22) (p13;q13)
- TC abdominal: hepatoesplenomegalia homogéneas.
- Ecografía/TC cerebral: sistema ventricular y plexos coroides engrosados. Sin evidencia de sangrado libre intraventricular ni parenquimatoso.

- Diagnóstico:

Leucemia aguda congénita megacarioblástica con  
t(1;22) (p13;q13).

# Tratamiento

- Se inició quimioterapia según protocolo SHOP LANL-90 (arabinosido de citosina, idarubicina, Etoposido, Mitoxantrone.), a las 48 h la paciente presentó signos clínicos de hidrocefalia. La resonancia magnética mostró un aumento de tamaño y captación patológica de los plexos coroideos por infiltración del proceso leucémico. Ello provocaba una obstrucción del lado derecho del asta temporal y occipital junto a edema. Ante esta situación se colocó una válvula.

- La paciente continuó el tratamiento y consiguió la remisión citomorfológica y genética al finalizar la fase de inducción. Como complicaciones a los 2 meses del diagnóstico presentó una hemorragia intraventricular masiva con discreta afectación del parénquima cerebral que se resolvió satisfactoriamente por lo que continuó tratamiento. Sin embargo no se realizó el trasplante de médula ósea dadas las lesiones neurológicas psicomotoras residuales.
- Actualmente la paciente se mantiene en remisión a los 5 años del diagnóstico.

# Discusión

- La leucemia congénita es una entidad poco frecuente, (menos del 1 % de las leucemias agudas en edad pediátrica). Desde un punto de vista práctico la dificultad diagnóstica se plantea al diferenciar la LC del síndrome mieloproliferativo transitorio cuyo diagnóstico depende de la evolución clínica. Su diferenciación es de gran importancia dada la actitud terapéutica y pronóstica. Mientras la LC está asociada a mal pronóstico con una elevada tasa de mortalidad, el TAM se resuelve espontáneamente en la mayoría de casos en una media de 3 meses sin precisar de tratamiento, aunque hasta un 20 % de los casos pueden evolucionar a leucemia tras un período variable de mielodisplasia. Además el TAM está asociado característicamente a pacientes con trisomía 21, principalmente con síndrome de Down.



# CASO 4

**Nace masculino prematuro de 33 semanas de gestación, 2840 grs, GEG**

**Antecedentes Maternos:** Ferropenia  
Trombofilia tratada  
Ácido acetilsalicílico para prevenir preeclampsia  
Glucemia en ayunas de 108 mg/dL

**Ecografía:** Discordancia entre la edad ecográfica (35 semanas) y fecha de última menstruación (33 semanas)  
Hepatoesplenomegalia  
Aumento del tamaño de los riñones

**Eco-doppler:** Sospecha de Anemia fetal moderada

**La presencia de miomatosis y fuertes dolores uterinos**

  
**Cesárea**



### Examen físico:

- Rubicundo
- Buena dinámica ventilatoria (halo de oxígeno)
- Abdomen globoso, tenso pero depresible
- Se palpa hígado a 4cm aproximadamente del reborde costal en hipocondrio derecho

Se solicita ecocardiograma y laboratorio control



Ecocardiograma reveló:  
Hipertrofia de la pared interior del ventrículo derecho  
Hipertrofia leve del tabique interventricular



Laboratorio:  
Hipoglucemia  
Hemograma reveló leucocitosis importante 58.8 10<sup>9</sup>/L  
Plaquetas normales  
Calcemia normal  
PCR normal

En las siguientes 48h presento :

Ictericia con hiperbilirrubinemia a expensa de BI (BT 17,57 mg/dL)

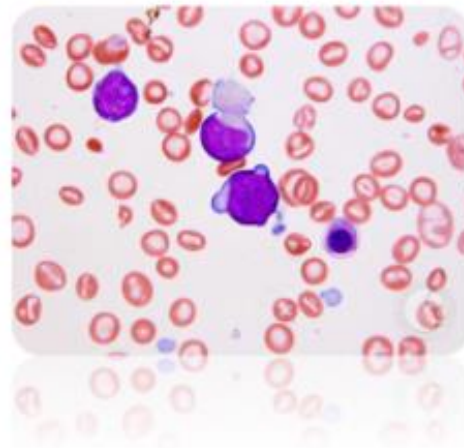
Hepatoesplenomegalia

Se solicito exanguinotransfusión más luminoterapia

### Hemograma

GR $10^{12}/L$	4,7
Hb g/dL	12,7 ↓
Hto %	38,9
VCM fL	93,3
HCM pg	30,5
CHCM g/dL	32,6
RDW-CV %	20,3
Reticulocitos %	3,7
Morfología de GR	Moderada Anisocitosis, Frecuentes Macroцитos, Ligera Poiquilocitosis. Escasos Esferocitos, Esquistocitos, Codocitos, Ligera Policromatofilia
EB/ 100 leucocitos	13
Leucocitos $10^9/L$	47,9
Blastos % - $10^9/L$	51 - 24,4
Neutrófilo en C % - $10^9/L$	3 - 1,44
Neutrófilos S % - $10^9/L$	27 - 12,93
Eosinófilos % - $10^9/L$	0
Basófilos % - $10^9/L$	1 - 0,48
Linfocitos % - $10^9/L$	14 - 6,71
Monocitos % - $10^9/L$	4 - 1,92
Morfología de GB	Blastos con alta relación N/C, nucléolos visibles, Esc. Blastos con mamelones
Plaquetas $10^9/L$	84 confirmado por Fonio
Morfología plaquetaria	Escasas Macroplaquetas

Glucemia mg/dL	61
Calcemia mg/dL	7,8
Calcio iónico mmol/L	0,99
Na mEq/L	143
K mmol/L	3,63
CL mmol/L	104
BT mg/dL	11,39
BD mg/dL	1,55
BI mg/dL	9,84
LDH U/L	3980



Evaluado por Oncohematología

Tomar muestra de aspirado de MO  
Medulograma  
Cariotipo  
Citometría de flujo

Continúa en Luminoterapia

Día 6

Informe del medulograma



Infiltrado masivo  
por blastos **Mieloides**

Citometría de flujo  
Informe parcial



Indico compatibilidad con **LMA**  
a espera del estudio citogenético

Diagnóstico presuntivo

LMA evolucionada antes del nacimiento



Día 7

**Hemograma**

GR $10^{12}/L$	4,45
Hb g/dL	13,4
Hto %	42,7
VCM fL	96
HCM pg	30,1
CHCM g/dL	31,4
RDW-CV %	22,1
Reticulocitos %	-
Morfología de GR	Moderada Anisopoiquilocitosis, Algunos Microcitos, Crenocitos y acantocitos, Escasos Esquistocitos, Codocitos, Macroцитos
EB/ 100 leucocitos	4
Leucocitos $10^9/L$	129,6
Blastos % - $10^9/L$	72 - 93,3
Promielocitos % - $10^9/L$	2 - 2,5
Mielocitos % - $10^9/L$	2 - 2,5
Metamielocitos % - $10^9/L$	4 - 5,18
Neutrófilos C% - $10^9/L$	1 - 1,3
Neutrófilos S % - $10^9/L$	13 - 16,85
Eosinófilos % - $10^9/L$	0
Basófilos % - $10^9/L$	0
Linfocitos % - $10^9/L$	5 - 6,48
Monocitos % - $10^9/L$	1 - 1,3
Morfología de GB	Algunos Blastos con mamelones y algunos Con gránulos
Plaquetas $10^9/L$	170
Morfología plaquetaria	Frecuentes Macroplaquetas, Algunas Plaquetas grises

TP %  
KPTT seg

TP %	49
KPTT seg	37

El paciente se encuentra

- Afebril
- Reticulado generalizado
- Palidez con acrocianosis
- Signos vitales estables
- Soporte de oxígeno (insuficiencia respiratoria de causa mecánica por la visceromegalia)

Oncohematología

Comienzo de tratamiento en fase de citorreducción



Citarabina 3,3 mg/kg x 48h

Resultado  
Día 10

Cariotipo

Se analizaron 50 metafases  
31 tienen T21  
19 normales

T21 en mosaico  
(47, XY+21/46, XY)

Citometría de flujo

Blastos compatibles  
con megacarioblastos típicos del SD



El neonato continuó internado en UTI de neonatología por varios días con estrictos controles y seguimiento

Al pasar los días

- Necesitó transfusión de GR desleucocitados debidos a la anemia
- Presentó una mejora continua
- Disminución en el tamaño de la visceromegalia
- Mejora la función hepática
- Mejora el recuento de leucocitos → Disminución del % de Blastos
- Se retira el soporte de oxígeno
- Screening neonatal normal
- A los 44 días de vida con 2900 grs obtiene el alta institucional

Proceder con controles de laboratorios de manera recurrente para observar evolución



Riesgo de pgresión a LMA-SD en los primero 4 años



# Neoplasias mieloides asociadas a Síndrome de Down.

## **Myeloid proliferations related to Down syndrome**

**This new category incorporates transient abnormal myelopoiesis as well as MDS and AML that is Down syndrome–related. MDS and AML related to Down syndrome are biologically identical and thus are considered together as “Myeloid leukemia associated with Down syndrome.”**

- Ambas son proliferaciones megacarioblásticas. El TAM (MIELOPOYESIS ANORMAL TRANSIENTE) ocurre al nacimiento o en los primeros días y se resuelve en los primeros meses.
- Ambas patologías se asocian a mutaciones GATA 1 y en la vía de JAK-STAT (es un factor de transcripción que regula la división y crecimiento de las células precursoras de plaquetas y los glóbulos rojos inmaduros. Se expresa en los linajes hematopoyéticos y es esencial para la diferenciación de las células eritroides y megacariocíticas)



## Leucemia transitoria



Se presenta en el feto o en los primeros días después del nacimiento (media de 3-7 días de vida)

La mayoría tiene remisión espontánea dentro de los 3 meses de vida ( 6 meses)

Síndrome pre-leucémico → 10% al 20% evolucionan a leucemia mieloide aguda asociada al Síndrome de Down (LMA-SD) dentro de los primeros 4 años de vida



# MAT

Presenta blastos en Sangre periférica  
morfológica e inmunofenotípicamente similares a los de la  
LMCA

Blastos → T21  
una o más mutaciones somáticas en GATA 1

Clínicamente → Asintomáticas  
Un infiltrado leucémico diseminado

(10% mueren por insuficiencia hepática o  
multiorgánica)

