Leucemias agudas
Sindomes Mielodisplásticos

Juan Dupont
CEMIC 2020

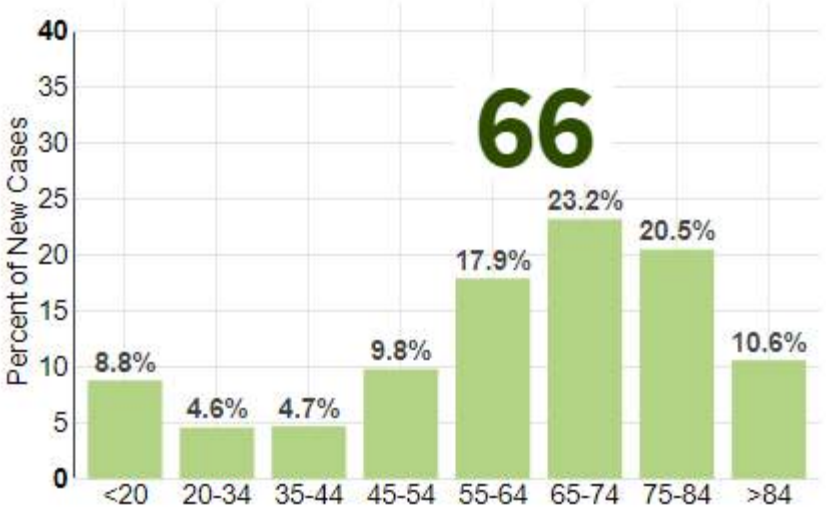
LA's. Definición y epidemiologìa:

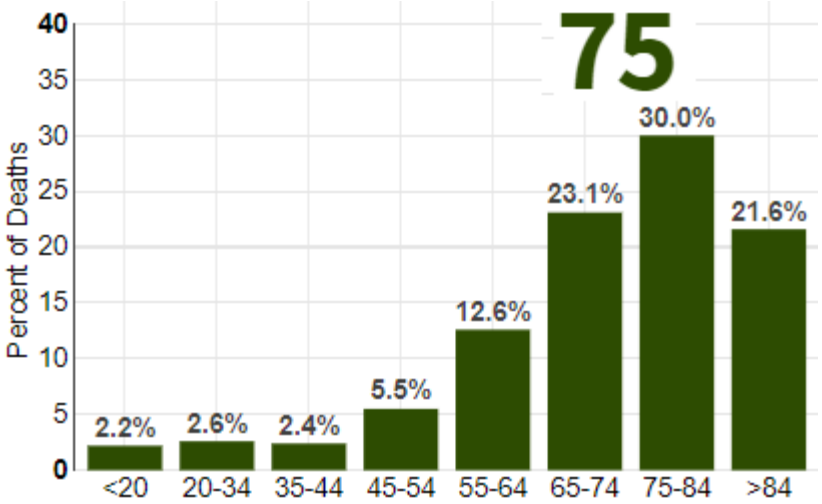
- Proliferación clonal de células hemato/ linfopoyèticas inmaduras y "anormales"
- Representan 3-4% del total de los cánceres.

Supervivencia a 5 años 61.4%

2008-2014

LA. Incidencia y Mortalidad por edades





Leucemia mieloblástica aguda.

- Enfermedad clonal.
- Proliferación de blastos especialmente a nivel medular.
- Disminución de producción medular normal, provocando anemia y plaquetopenia.

Etiología y patogénesis

Predisponentes:

- Condiciones ambientales: exposición a radiación, exposión crónica a benzenos y a agentes alquilantes,
- Progresión de enfermedades crónicas clonales: leucemia mieloide crónica, policitemia vera, mielofibrosis, trombocitosis esencial, S. mielodisplásticos
- Enfermedades predisponentes: anemia aplástica, mieloma, VIH (raro), S. de Down, anemia de Fanconi, etc

Otras alteraciones

- Deleción de cromosomas: del cromosoma 5 , 7
- Aumento de cromosomas: trísomia del 4 , 8, 13, 21.

Relación con la herencia:

En gemelos idénticos la posibilidad de leucemia, en relación al resto de la población, es de 1: 5 , (en menores de 6 meses).

Sígnos y síntomas

Anemia: palidez,fatiga, debilidad, palpitaciones y disnea.

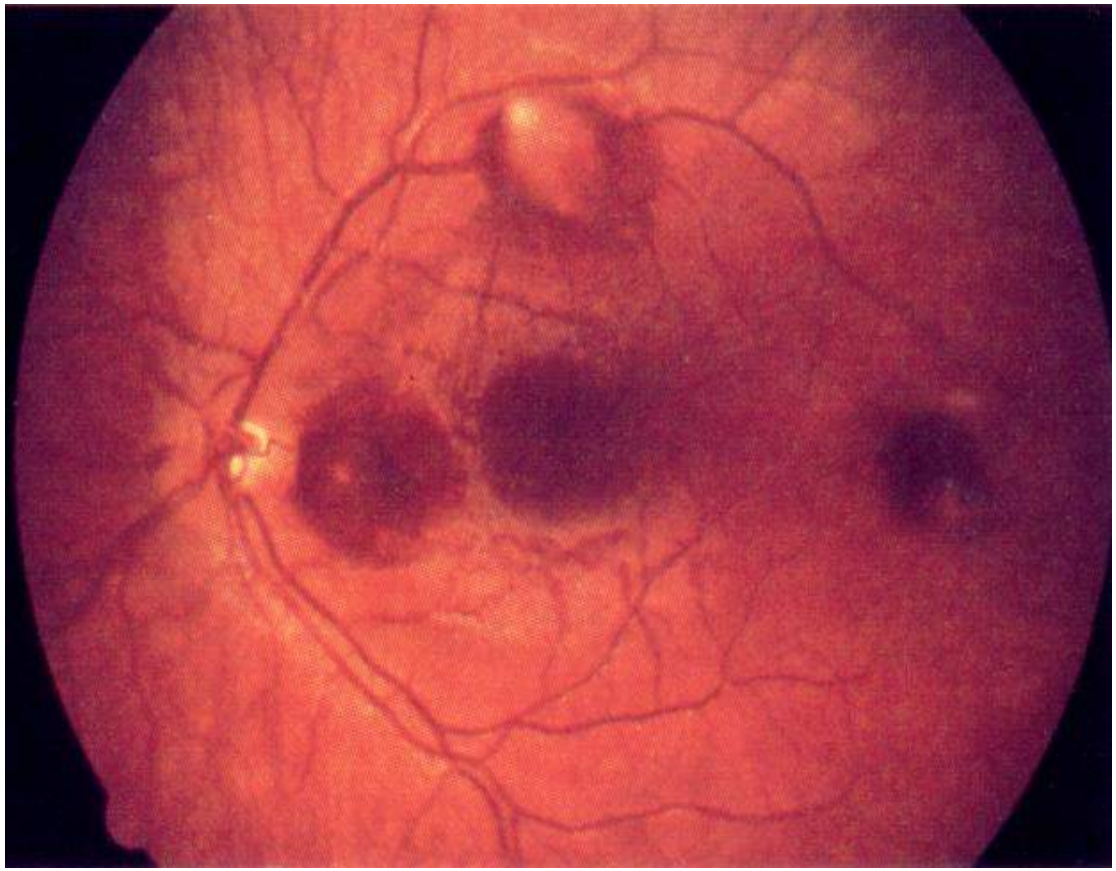
Trombocitopenia: petequias, epistaxis, hematomas, gingivorragia.

Neutropenia: fiebre, infecciones de piel , faringe, cavidades paranasales etc.

Exámen físico: hepatomegalia, esplenomegalia, rara vez adenopatías.

Compromiso de piel: cloromas, dermatitis granulocítica (S.de Sweet), sarcoma granulocítico.

Leucemia Aguda, púrpura cutánea y manchas de Roth



Leucemia monocítica. Infiltrado de encías

LMA, infiltrados cutáneos

- Frecuencia: 10%
- violáceas, sobreelevadas, no dolorosas, en ocasiones diseminadas

Leucemia aguda, Sindrome de Sweet

- Dermatosis neutrofílica aguda
- paraneoplásica
- probablemente mediada por citokinas
- es independiente del n° de leucocitos
- se presenta en otras enfermedades (LLA linfoproliferativos

Signos y síntomas

Laboratorio:

Hemograma: anemia normocítica, arregenerativa, eritroblastos, trombocitopenia (- de 50.000 x mm3)

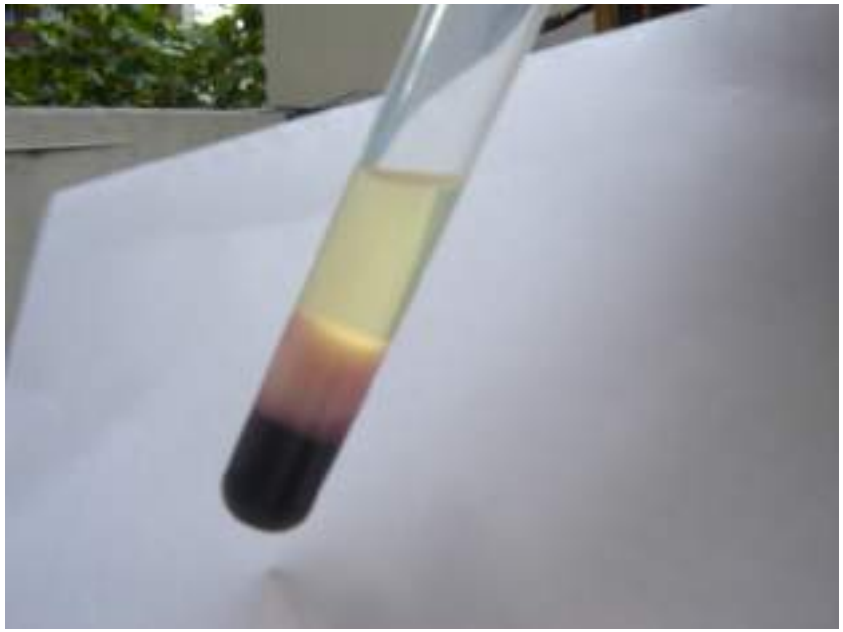
Neutrófilos: - de 1.000 x mm3.

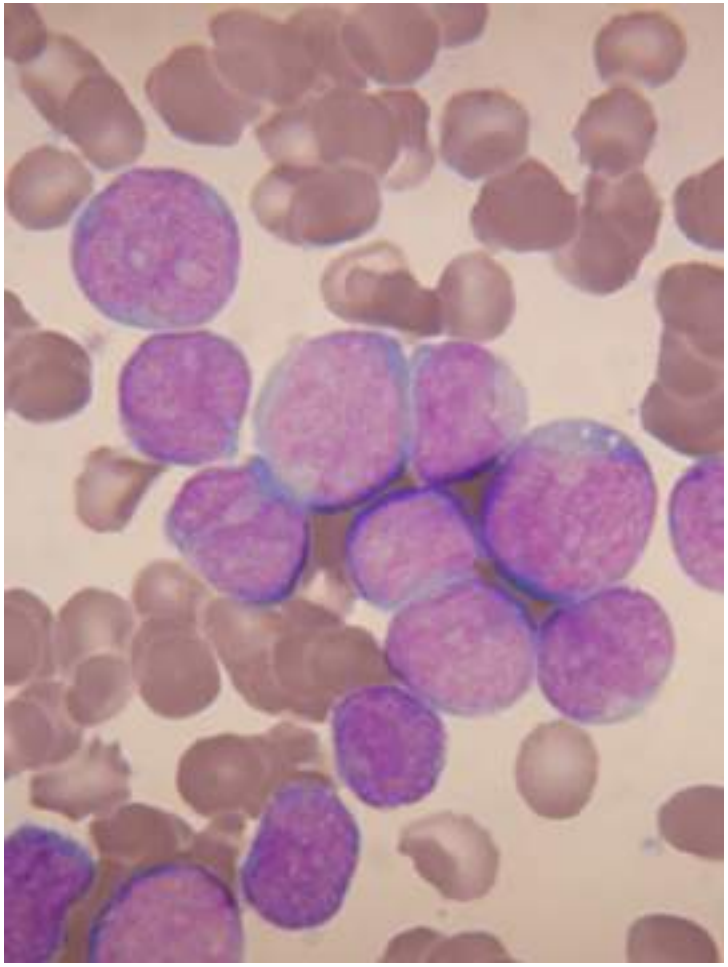
Leucocitos: >5.000 a >200.000 /mm3.

Blastos: número variable en general son predominantes en la fórmula leucocitaria.

Medulograma: blastos entre 20 y 95%

Hiperleucocitosis





Laboratorio

Aumento del ácido úrico y LDH.

Alteraciones electrolíticas:

Na : disminuido por SSIHAD.

aumentado por diabetes insípida

K : aumentado por hiperleucocitosis y sindrome de lisis tumoral.

Determinación de función renal: creatinina.

Determinación del estado nutricional.

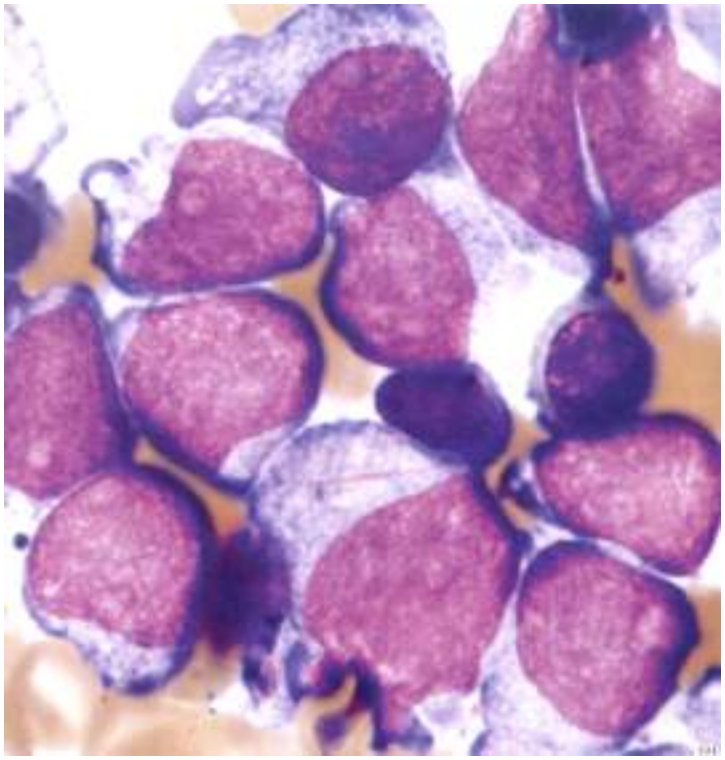
Determinación del grupo y RH.

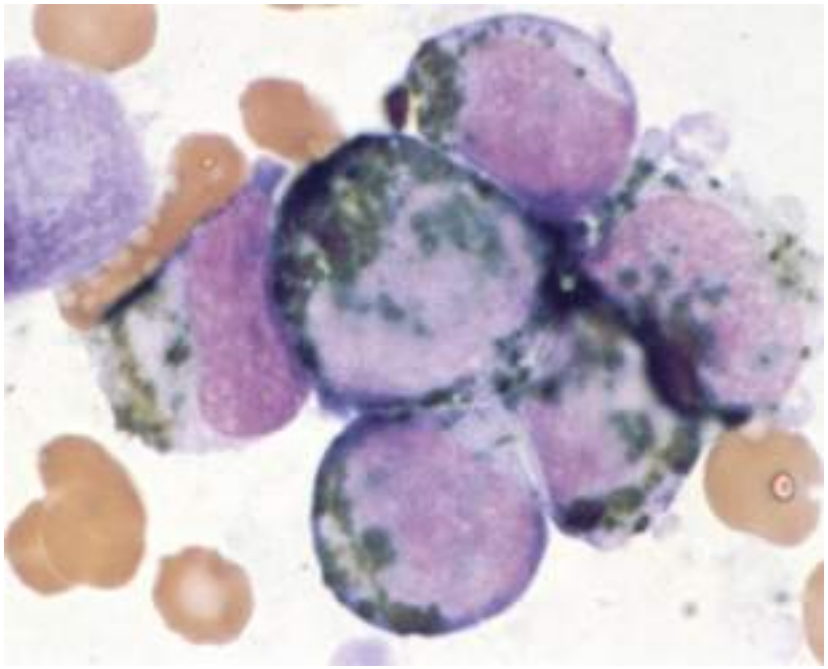
Determinación de función cardiaca y pulmonar.

CLASIFICACION

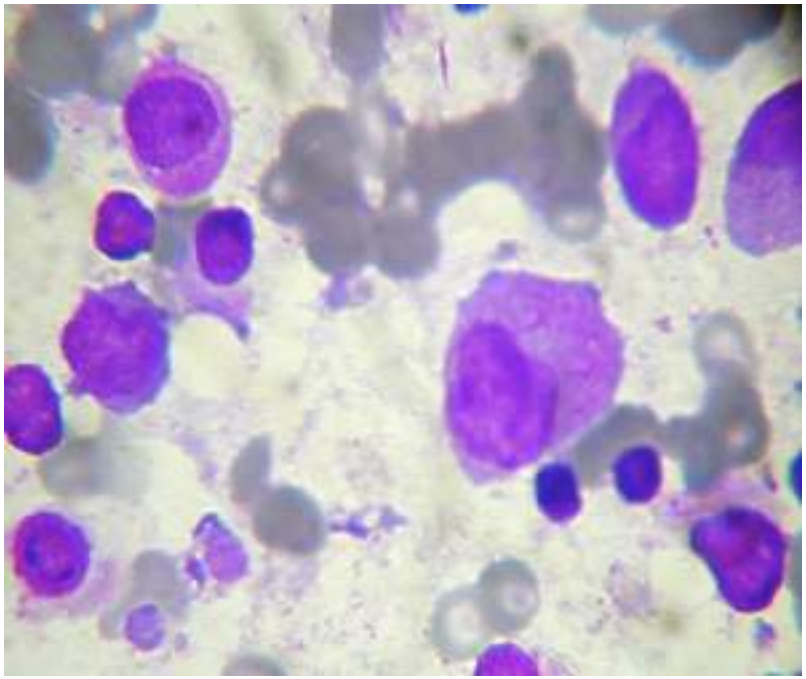
- FAB: en base a diferencias morfológicas:
- L. Mieloblástica : M0, M1 y M2.
- L. Promielocítica: M3.
- L. Mielomonoblástica: M4.
- L. Monoblástica: M5.
- Eritroleucémia: M6.
- L. Megacariocítica: M7.

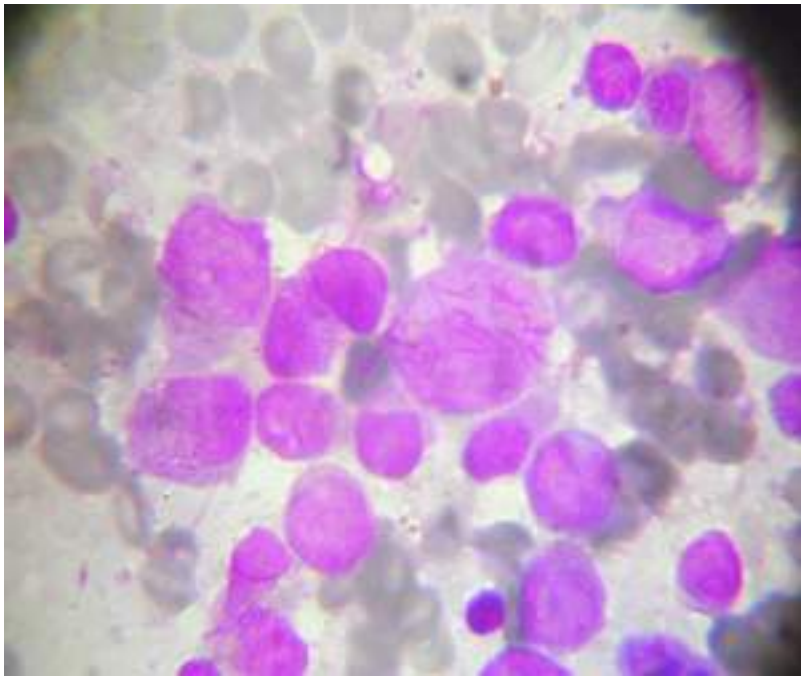
LMA M1. Peroxidasas +





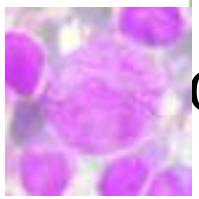
LMA M3. Bastones de Auer

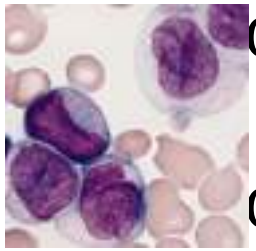




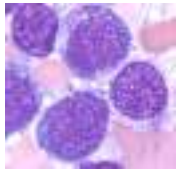
Clasificación según inmunofenotipos

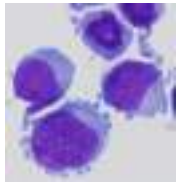
Mieloblástica (0,I, II): CD 11,13,15,33,117, HLA-DR

Promielocítica:  CD 11, 13,15,33+. CD34 y HLADr-

Mielomonocítica:  CD 11,13,14,15,33,HLA-DR

Monocítica: CD 11,13,14,33,HLA-DR.

Eritroblástica:  Glicoforina, espectrina, Ag ABH,, HLA-DR.

Megacarioblástica:  CD 34,41,42,61,vWF.

Leucemia mieloide aguda y neoplasias relacionadas. WHO 2016

- Con anomalías genéticas recurrentes
  - AML con t (8; 21) (q22; q22.1); RUNX1-RUNX1T1
  - AML con inv (16) (p13.1q22) o t (16; 16) (p13.1; q22); CBFB-MYH11
  - APL con PML-RARA
  - AML con t (9; 11) (p21.3; q23.3); MLLT3-KMT2A
  - AML con t (6; 9) (p23; q34.1); DEK-NUP214
  - AML con inv (3) (q21.3q26.2) o t (3; 3) (q21.3; q26.2); GATA2, MECOM
  - AML (megacarioblástico) con t (1; 22) (p13.3; q13.3); RBM15-MKL1
  - Entidad provisional: AML con BCR-ABL1
  - AML con NPM1 mutado
  - AML con mutaciones bialélicas de CEBPA
  - Entidad provisional: AML con RUNX1 mutado
- Leucemia mieloide aguda con cambios relacionados con la mielodisplasia
- Neoplasias mieloides relacionadas con la terapia
  - Leucemia mieloide aguda, NOS
  - AML con mínima diferenciación
  - AML sin maduración
  - AML con maduración
  - Leucemia mielomonocítica aguda
  - Leucemia monoblástica / monocítica aguda
  - Leucemia eritroide pura
  - Leucemia megacarioblástica aguda
  - Leucemia basofílica aguda
  - Panmielosis aguda con mielofibrosis
- Sarcoma mieloide
- Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down
  - Mielopoyesis anormal transitoria
  - Leucemia mieloide asociada con el síndrome de Down

CUADRO GENERAL DE TÁCTICAS TERAPÉUTICAS EN LMA

INDUCCIÓN

- 3/7 DNR ó IDA + ARAC(dosis standard)
- DNR ó IDA + HDARAC
- + - Factores de crecimiento

CONSOLIDACIÓN

- HDARAC + ó - VP16
- Autotrasplante
- Trasplante alogénico (en HLA compatible)

MANTENIMIENTO : Sí vs. No

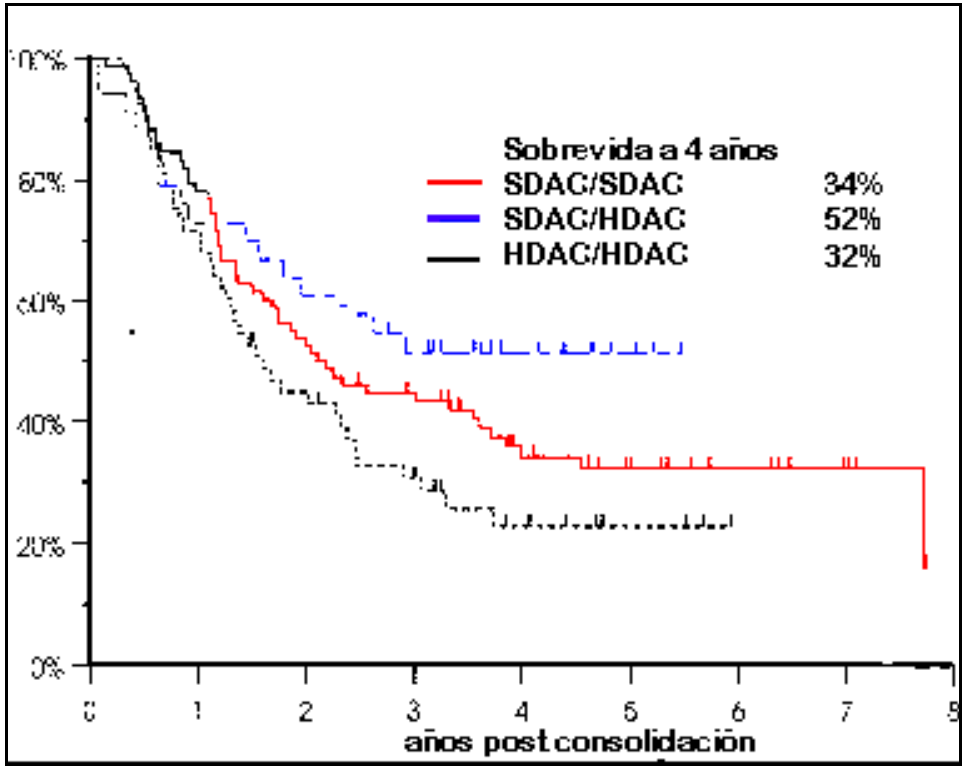
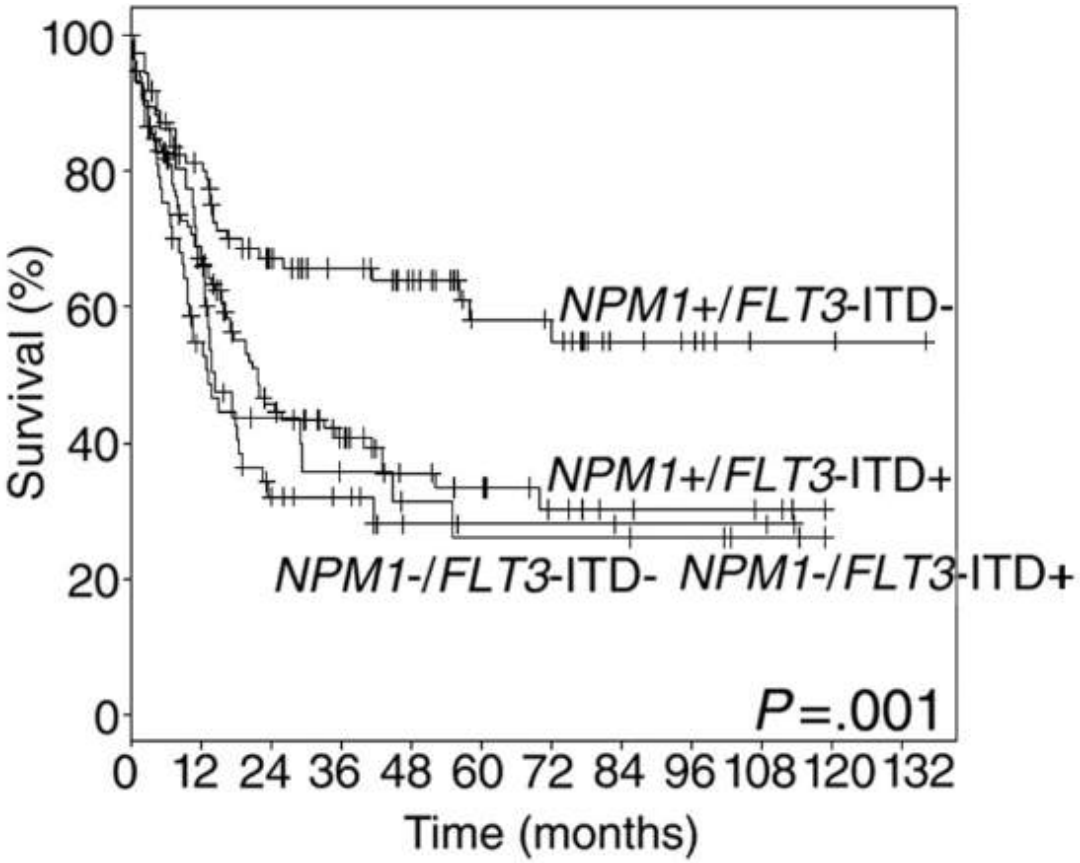
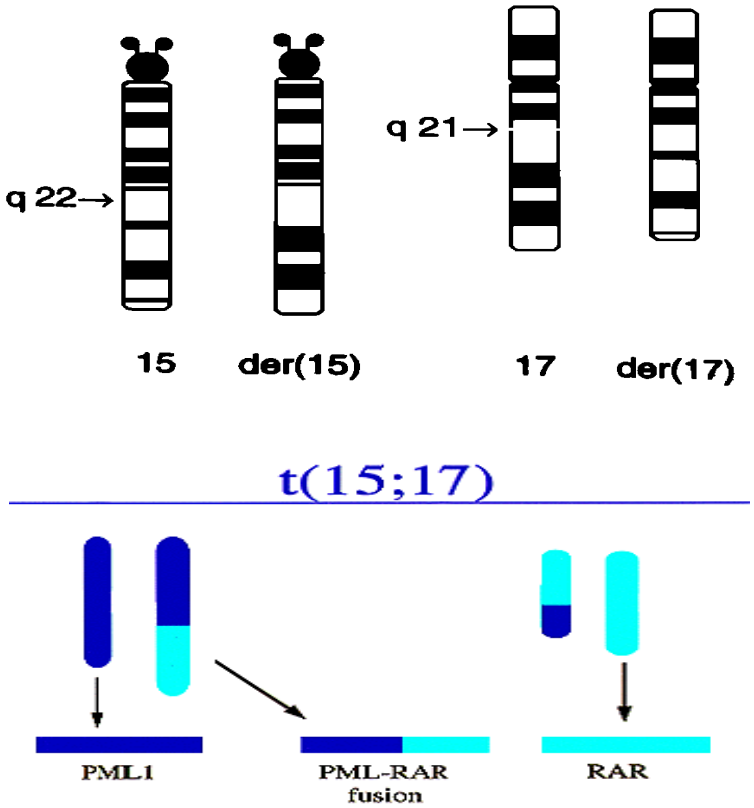


Ilustración 1: LMA tratada con dosis standard en inducción vs. dosis altas de ARAC y dosis standard vs. dosis altas en consolidación. Sobrevida actuarial. SWOG, Blood 1996.

FLT-3 y Nucleofosmina como pronóstico en LMA

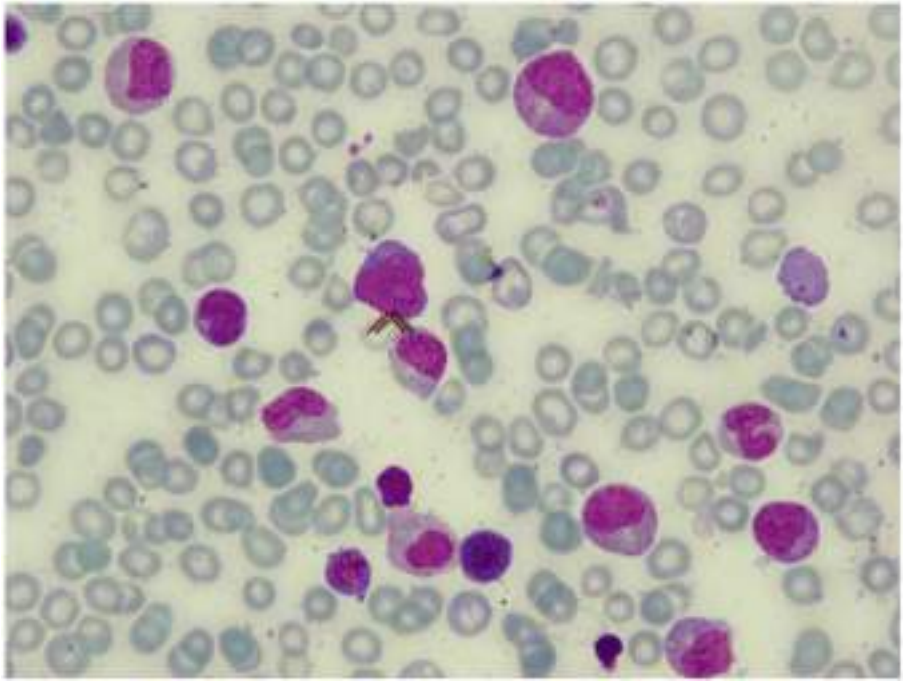


Leucemia Promielocítica Aguda (LPA, FAB-M3)

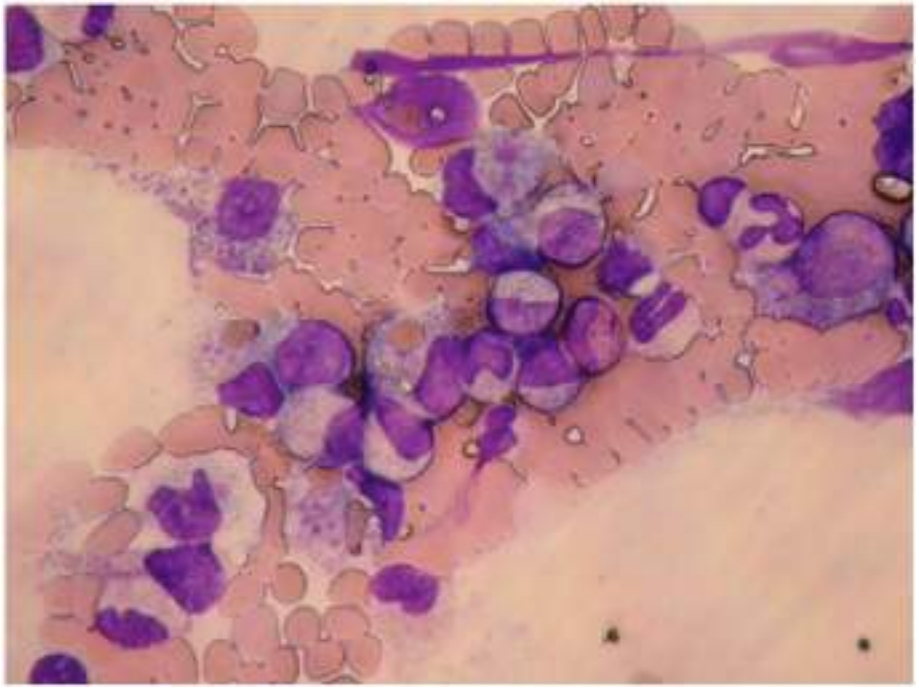


- Mas frecuente en la población Hispanoamericana
- Coagulación intravascular diseminada
- Respuestas completas 80-95% con ATRA (ácido trans retinoico) + Antraciclinas
- 2das respuestas (80-95%) con AsO3

Afecciones que pueden simular Parvo B19



Blastos



Hemofagocitosis

CUADRO GENERAL DE TÁCTICAS TERAPÉUTICAS EN LMA

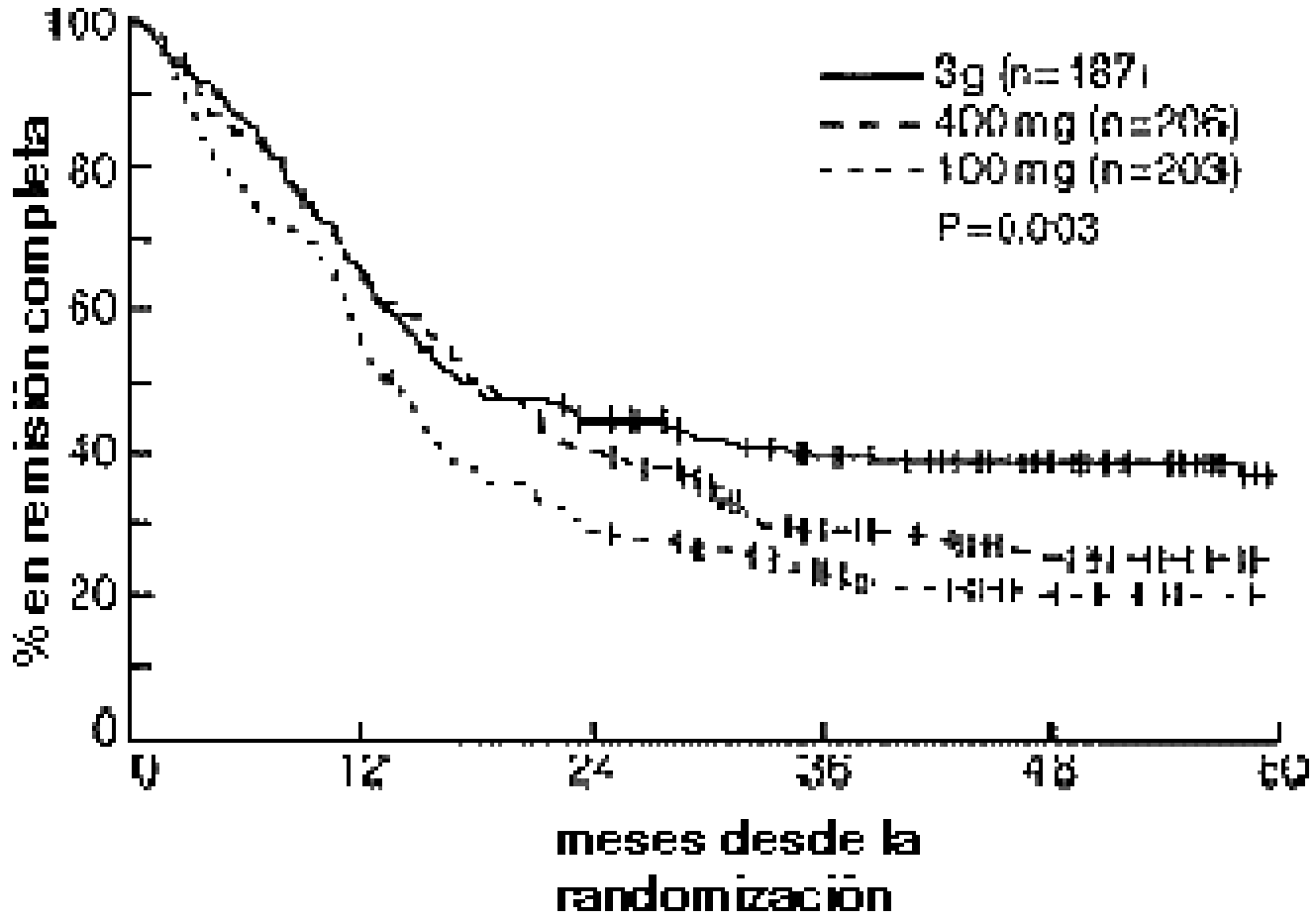
INDUCCIÓN

- 3/7 DNR ó IDA + ARAC(dosis standard)
- DNR ó IDA + HDARAC
- + - Factores de crecimiento

CONSOLIDACIÓN

- HDARAC + ó - VP16
- Autotrasplante
- Trasplante alogénico (en HLA compatible)

MANTENIMIENTO : Sí vs. No


100
80
60
40
20
0
% en remisión completa
0
12
24
36
48
60
meses desde la randomización
3g (n=187)
400 mg (n=206)
100 mg (n=203)
P=0,003

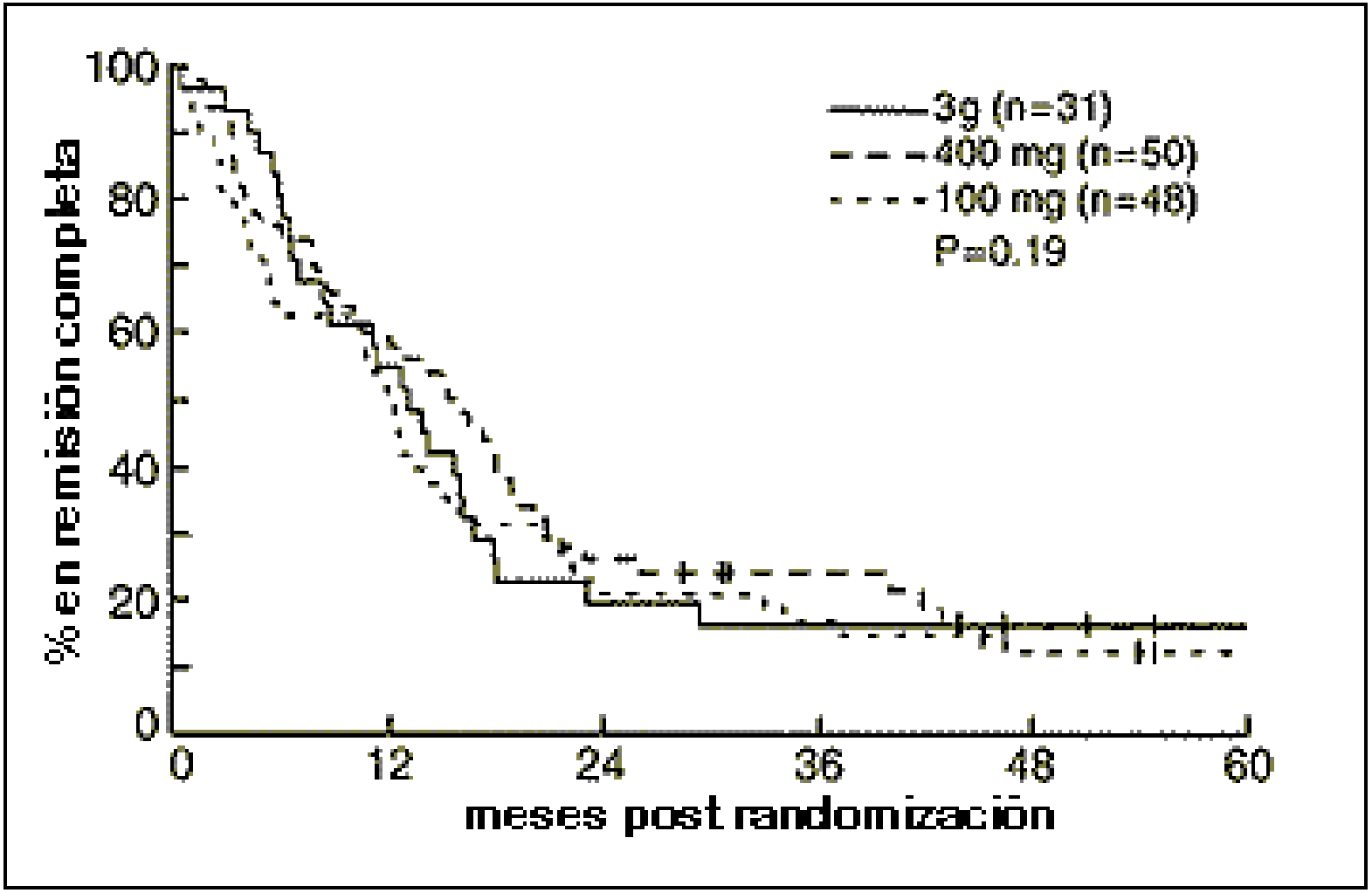
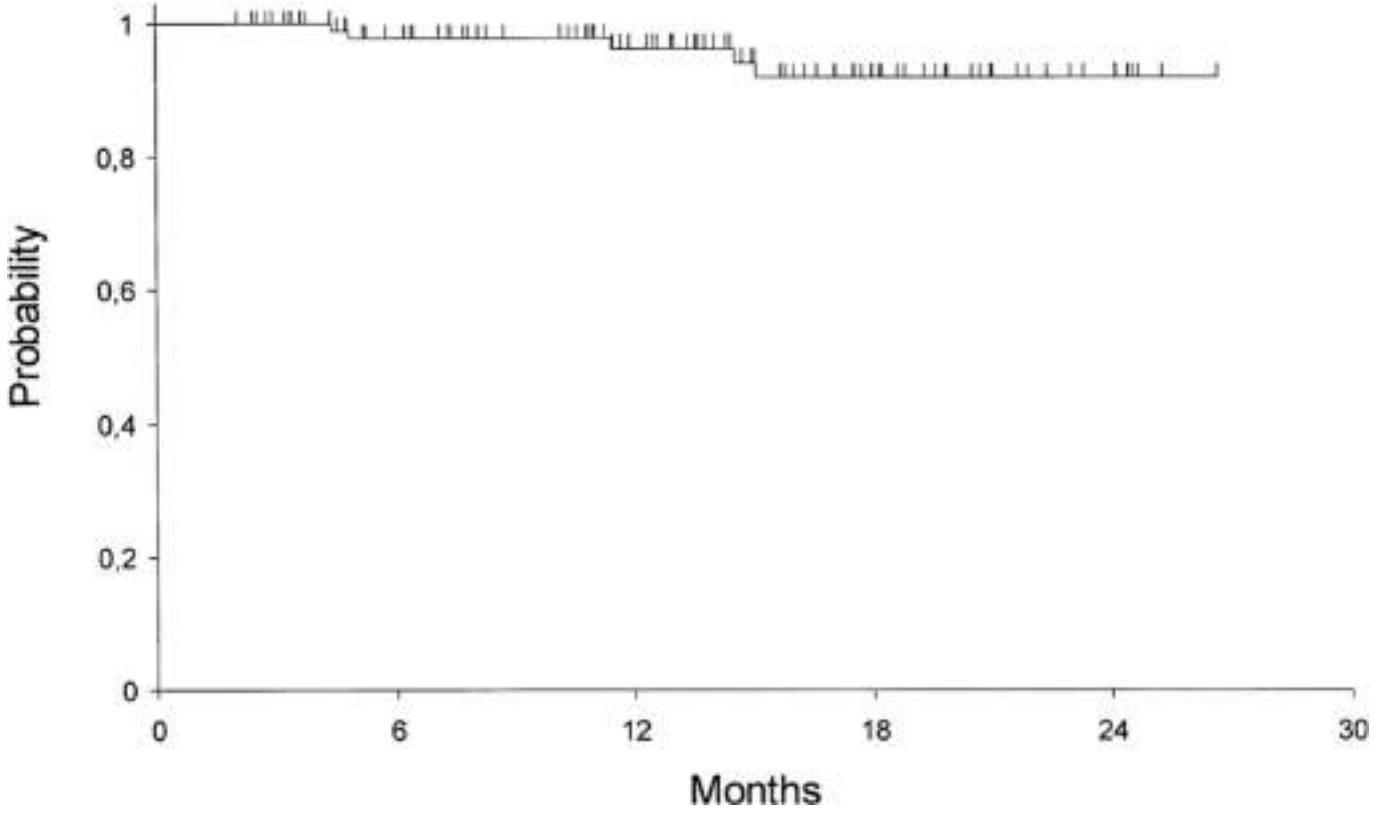


Ilustración 1. CALGB Duración de la remisión completa del los pacientes randomizados a tres rangos de dosis de ARAC post inducción, con más de 60 años. Mayer, NEJM, 1995

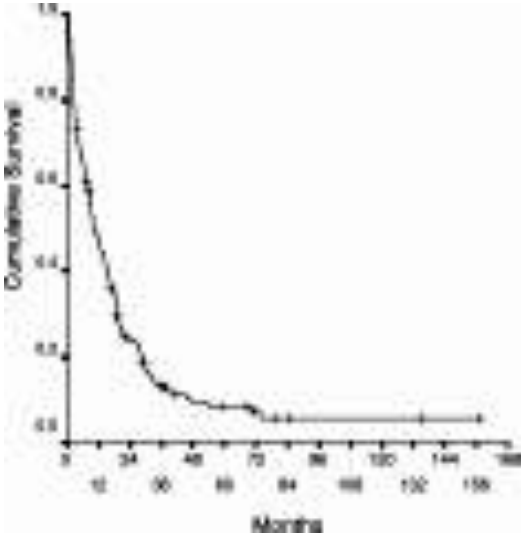
Duración de la remisión completa en LMA M3

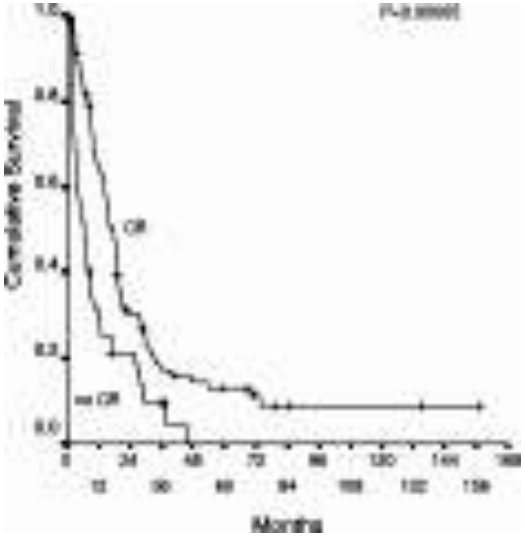


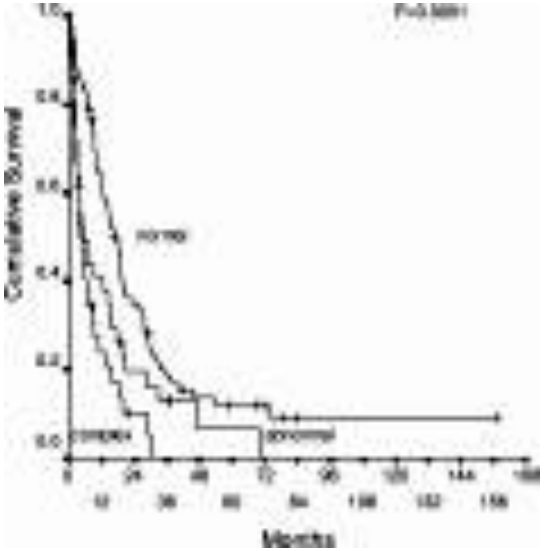
Original Article

Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes

Sabine Knipp





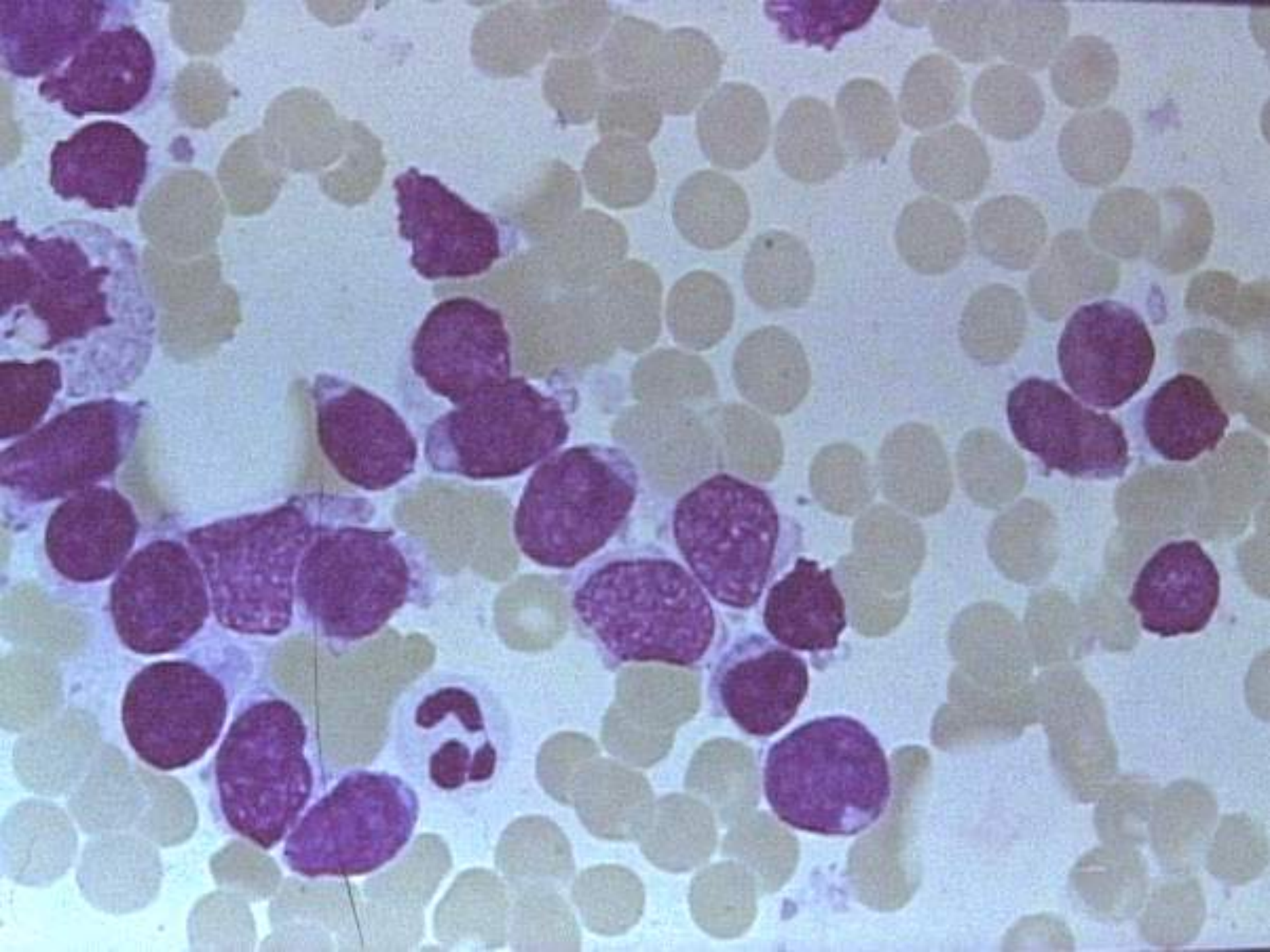


Cancer, Junio 2007

Leucemia linfoblástica del adulto

- Origen en células linfoides que provienen de la médula, timo o ganglios linfáticos.

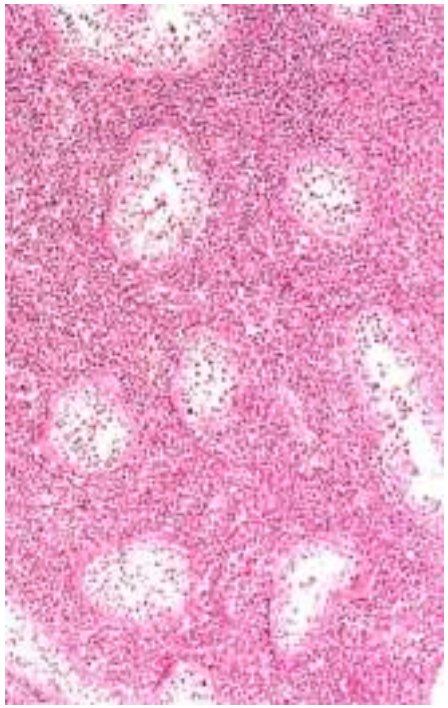
- En el adulto tiene 65-85% de remisión completa y 25 -35% de curación.

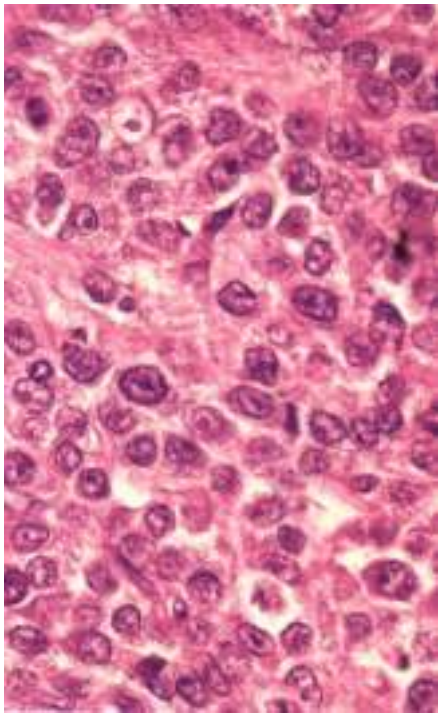


Clasificación morfológica FAB.

	Núcleo	Nucleolo	Incidencia	CR	Remisión
			%	%	> 3 años
L1	**Pequeño Con escaso citoplasma**	**Pequeño**	**25**	**85**	**40**
L2	**Grandes**	**Prominentes**	**70**	**75**	**36**
L3	**Grandes Citoplasma basofílico y con vacuolas**	**Grandes**	**10**	**65**	**10**

LLA. Infiltrado testicular

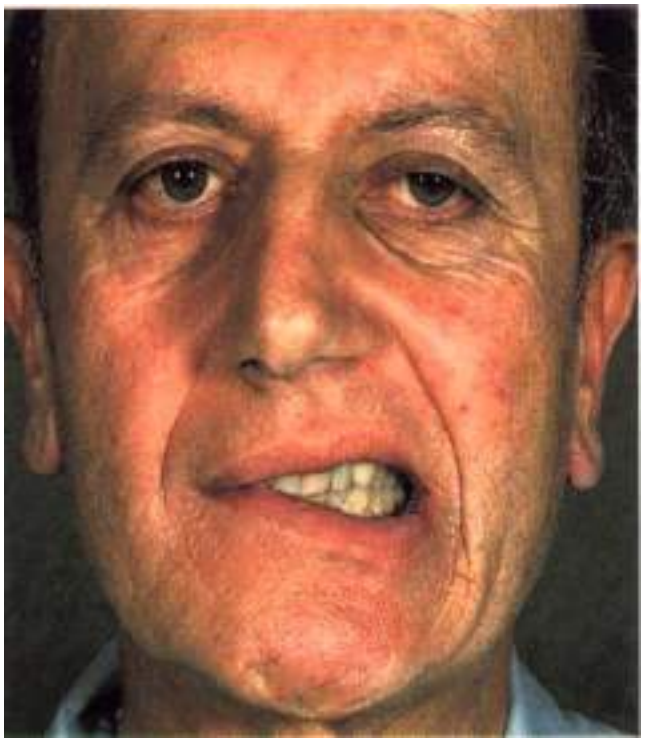


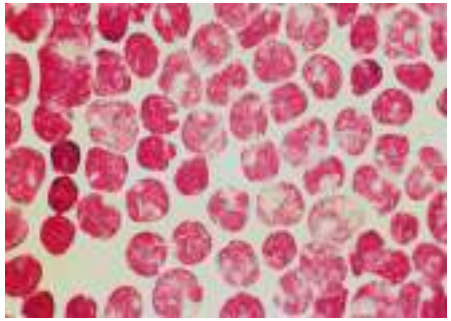


- Rara: 1-2% al inicio
- 10-15% en las recaídas

- infiltración intersticial predominante

LLA, infiltración de SNC





<5% de los niños, 10-15% de los adultos al inicio.

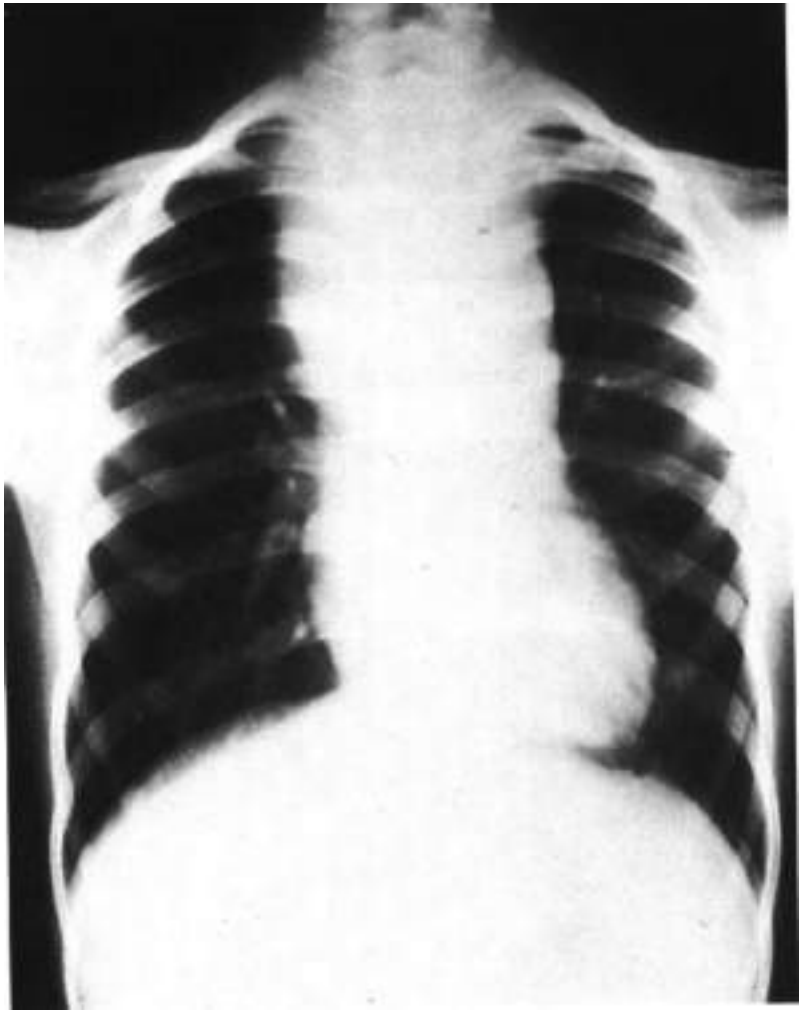
30% de las recaídas

Meiningea, base de cráneo

Parálisis de nervios craneanos: VII, III, IV y VIII.

Método: punción lumbar y citocentrifugación, citomrtría de flujo de LCR

LLA, tumor mediastinal



Compromiso Cutáneo

Inmunofenotipo

Linaje B : CD 19 - 10 – 22

En etapas avanzadas de maduración CD 20 e inmunoglobulinas de superficie

HLA – DR

Linaje T : CD 2 – 5- 7 – a veces CD 1 – 4 y 8

Leucemia Linfoblástica Aguda Clasificación Citogenética

Anormalidad Citogenética	Incidencia% Niños	Incidencia% Adultos
Hiperdiploidia	40-50	10-20
47-50 cromosomas	15-20	5-10
>50 cromosomas	25-30	5-10
Diploidia	10-30	25-35
Hipodiploidia	7-10	5-10
Pseudodiploidia		
t(9;22)(q34;q11)	3-5	15-25
t(8;14) t(8;2)t(8;22)	3-5	5-10
t(4;11)(q21;q23)(otras con 11q23)	5	5
t(1;19)(q23;p13.3)	5-7	<5

Leucemia/linfoma linfoblástica aguda: WHO2016

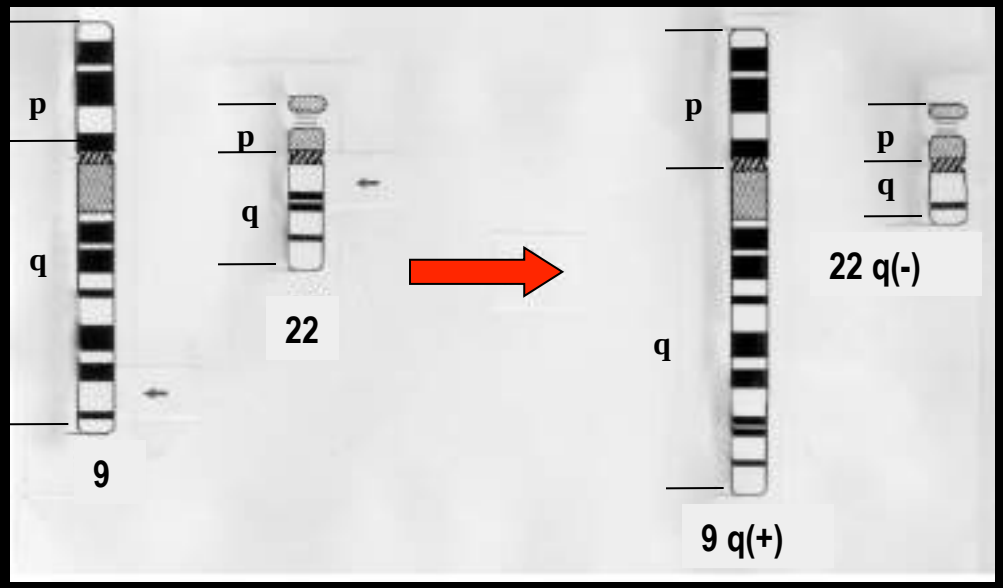
- NOS no especificado de otra manera
- con anomalías genéticas recurrentes
  - con t (9; 22) (q34; q11.2) [BCR-ABL1]
  - t (v; 11q23) [MLL reorganizado]
  - t (12; 21) (p13; q22) [ETV6-RUNX1]
  - (1; 19) (q23; p13.3) [TCF3-PBX1]
  - t (5; 14) (q31; q32) [IL3-IGH]
  -
- con amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAMP21)
- con translocaciones que involucran tirosina quinasas o receptores de citocinas ('BCR-ABL1-like ALL
- de células T Leucemia linfoblástica precursora de linfocitos T precoz

Factores pronóstico en LLA del Adulto

Factores Independientes de Mal Pronóstico

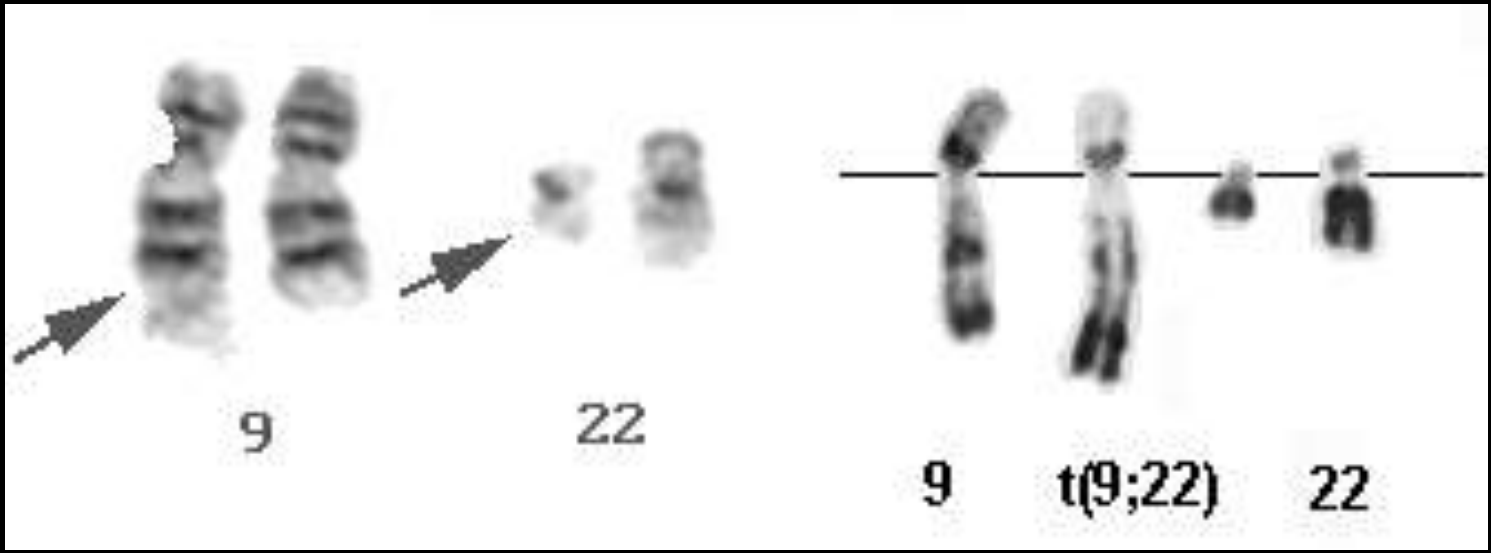
- Edad Avanzada
- Globulos Blancos >50.000/mm3 al inicio
-Leucemia del Sistema Nervioso Central
-Inmunofenotipo Específico: Ej. “cél. B”
-Anormalidades citogenéticas: Ej. Ph’+, t(4;11), t(8;14)
-Respuesta Tardía a Inducción (>4 semanas en lograr RC)

Cromosoma Filadelfia: t(9,22)

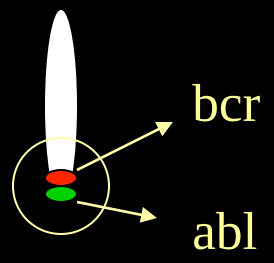


Normales

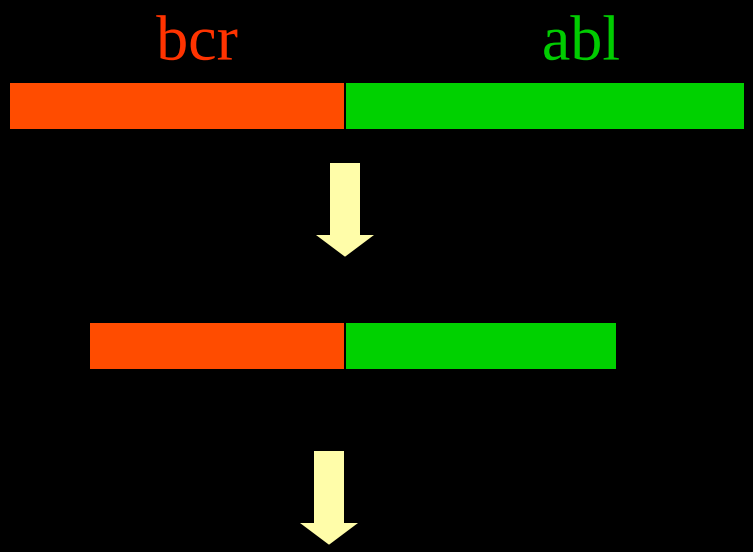
Translocados


9
22
9
t(9;22)
22

Cromosoma Filadelfia (22q-)



ADN *bcr-abl*



ARNm *bcr-abl*

Proteína P210

Agentes quimoterápicos en inducción de LLA (adultos)

	N	Med Age	Vcr	Pred Dex	Dnr/ Adr	Asp	Cy	CR (%)	Median Survival
GMALL	368	25	■	■	■	■		74	28 mo
GIMEMA	541	30	■	■	■	■	■	80	
LALA 87	511	33	■	■	■			76	18
CALGB	197	32	■	■	■	■	■	85	36
MDA	128	39	■	■	■		■	91	36

Tratamiento ajustado a factores biológicos en LLA del adulto.

LLA con Ph' +

1. Es la mas frecuente aberración genética en LLA del adulto

2. Detectada en **30-40 %** de los casos (**> 50%** en mayores de 60 años)

3. ~~Peor pronóstico, sobre todo en jovenes~~

Imatinib con quimioterapia intensiva en LLA Ph'+ *de novo*

Trial	Quimioterapia de Inducción	Ptes. Nº	Mediana de edad	**RC %**	Mortalidad en Inducc	Mortalidad en RC	TCM %	**SLE %**
Thomas	Hiper CVAD	32	48(17-75)	**96**	NR	16%	41	**87(2 a.)**
Towatari	CFM,DNR VCR, Pred	24	42(15-59)	**96**	**4%**	NR	63	**68(1 a.)**
Lee	DNR, VCR Pred, Asp	20	37(15-67)	**95**	5%	15%	75	NR
Oriel	VCR, DNR, Pred	30	45(17-62)	**90**	7%	10%	43	**41(1 a.)**
Yamada	CFM, DNR,	80	48(15-63)	**96**	2%	NR	61	**60(1 a.)**

Imatinib 400 mg día 1-14 cada ciclo de Hiper CVAD, Grupo Japones 600 mg dias 8-63 y luego en consolidación y mantenimiento. Resto usaron 400 mg/dia en induccion, consolidación y mantenimiento

Dasatinib as frontline therapy for Ph+ ALL

Hematological Response: 100%; Survival at 20 months, 69% (DFS 51%)

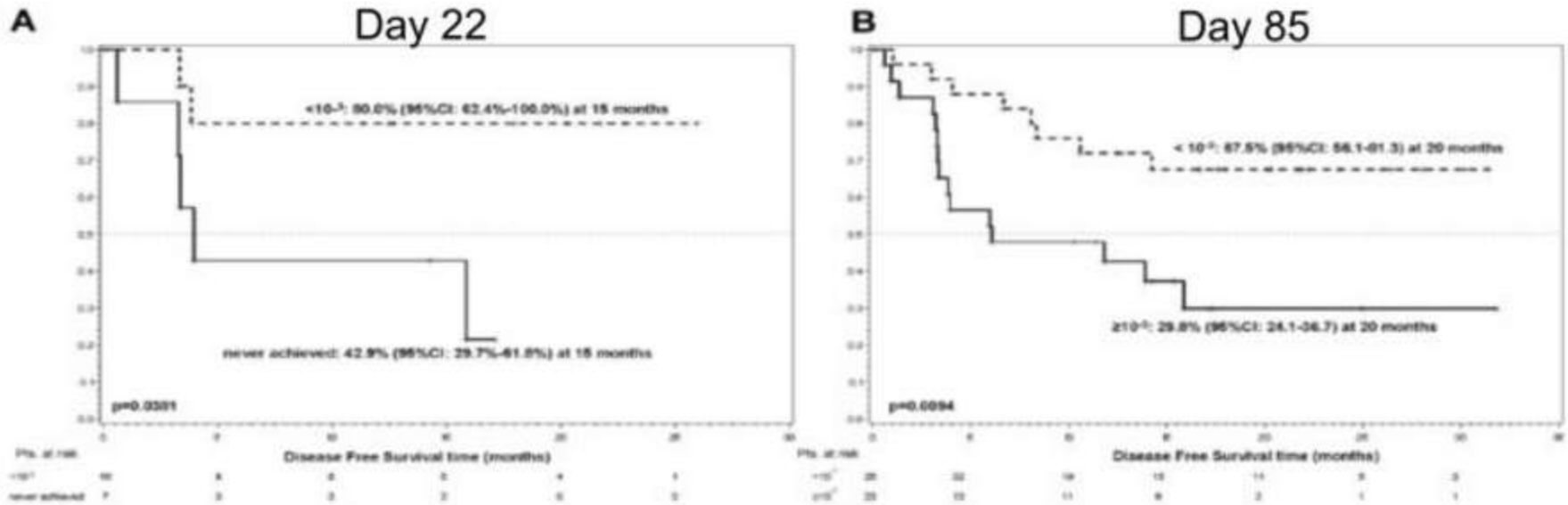


Figure 3. DFS according to BCR-ABL transcript reduction during dasatinib treatment. (A) BCR-ABL levels $< 10^{-3}$ at day 22 (n = 10) versus patients who never achieved levels $< 10^{-3}$ during dasatinib induction treatment (n = 7). (B) BCR-ABL levels $< 10^{-3}$ (n = 25) or $\geq 10^{-3}$ (n = 23) at day 85.

Importance of achieving molecular remission $< 10^{-3}$ for better DFS.

Foa et al. Blood 2011; 118(25): 6521-6528

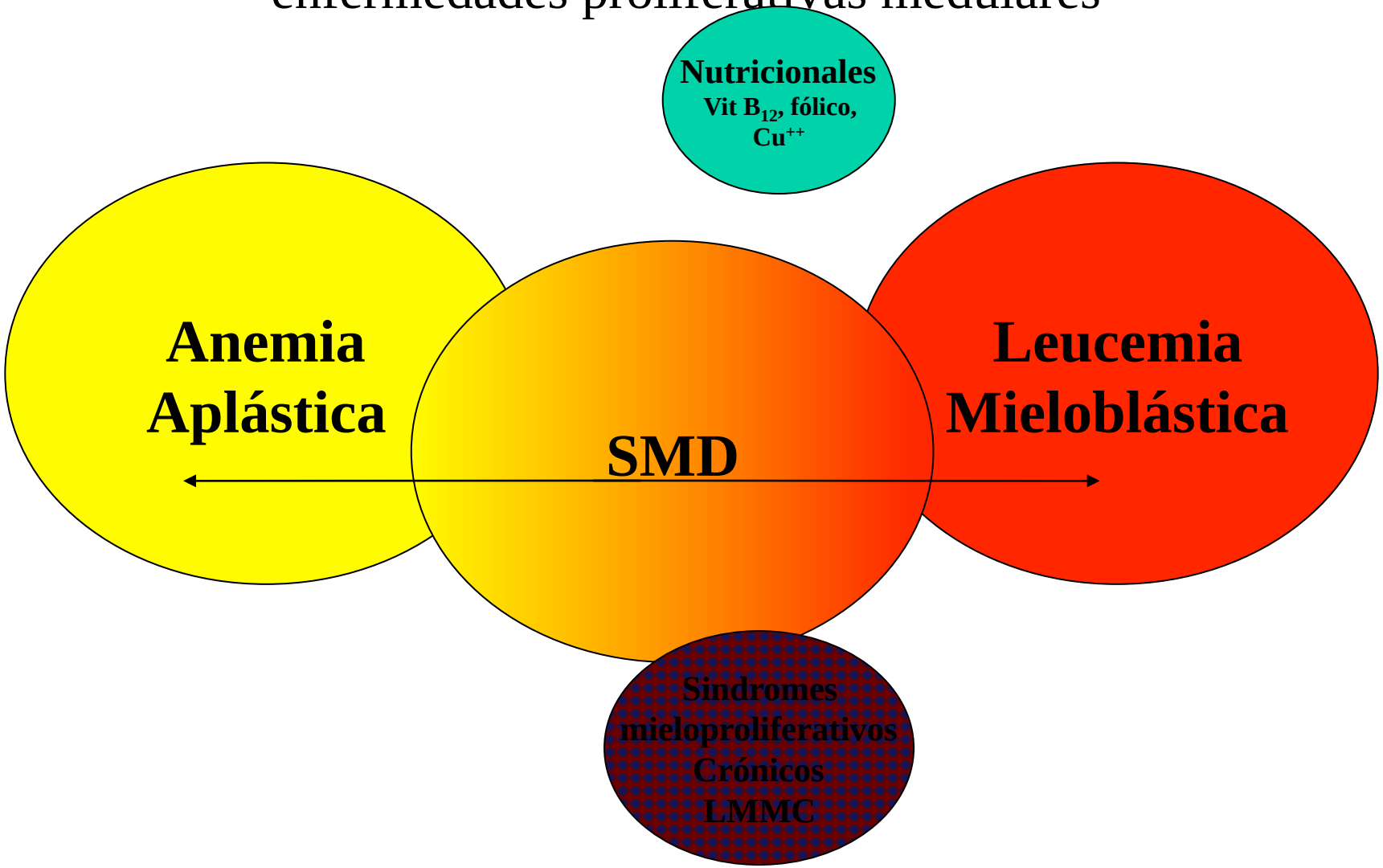
Trasplante de Médula Osea

Mielodisplasias

Juan Dupont
CEMIC

Sindromes Mielodisplásticos (SMD)

Ubicación en el espectro de las insuficiencias y las enfermedades proliferativas medulares

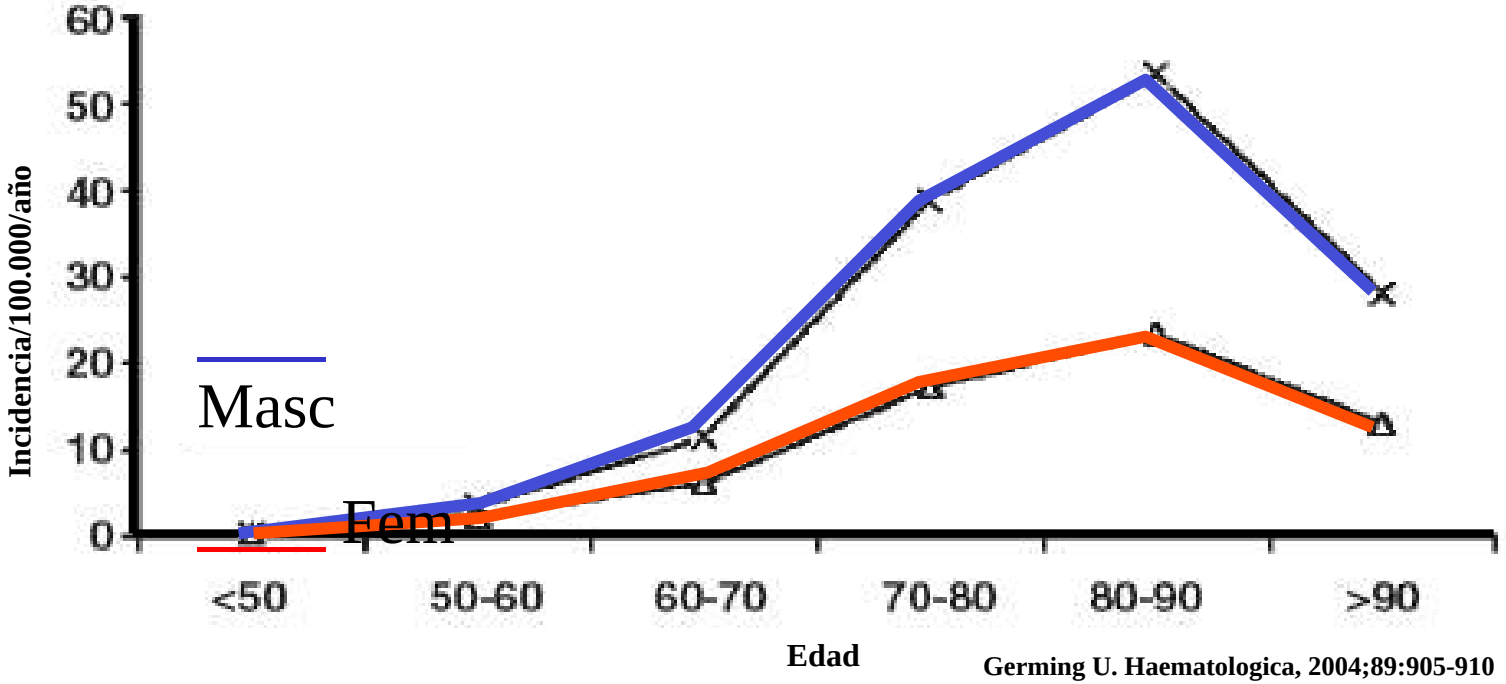


Sindomes Mielodisplásticos

Definición clínico hematológica

- Anemia crónica, generalmente macrocítica
- Sin deficiencia de factores nutricionales
- Asociada con frecuencia a neutropenia y/o trombocitopenia
- Sin organomegalia
- Sin causas clínicas reconocibles (anemia asociada a cáncer, IRC, AR, osteomielitis, etc.)

SMD. Frecuencia



Germing U. Haematologica, 2004;89:905-910

SMD en pediatría: infrecuente, 1/3 asociado a desordenes constitucionales

SMD: Criterios mínimos de diagnóstico

1 PRE-REQUISITOS:

- Citopenias persistentes por más de 6 meses:

Hb < 11 g/dl $^{-1}$, PMN < 1500 μL^{-1}, Plaq < 100.000 μL^{-1}

- Descartar otras causas

2 CRITERIOS DECISIVOS: (uno o mas)

– Displasia >10% en uno o mas linaje, o sideroblastos en anillo >15%
– Aumento de blastos en extendidos de MO 5–19%
– Anormalidades cromosómicas típicas (citogenético convencional o FISH)

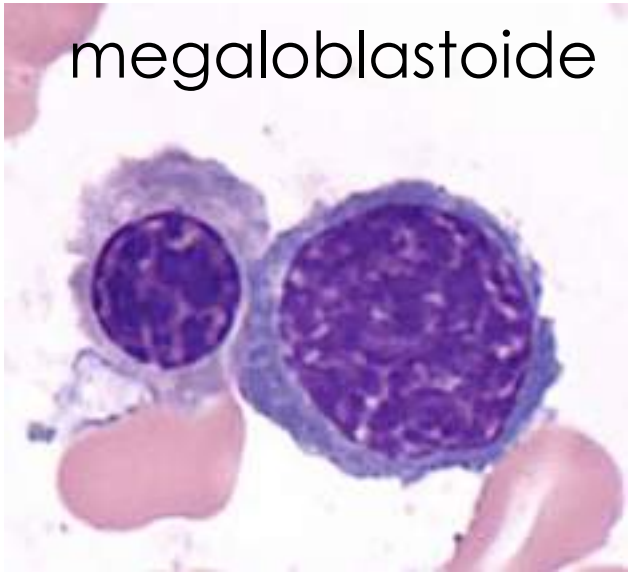
3 CO-CRITERIOS: (en ausencia de (2), Altamente sospechoso de SMD

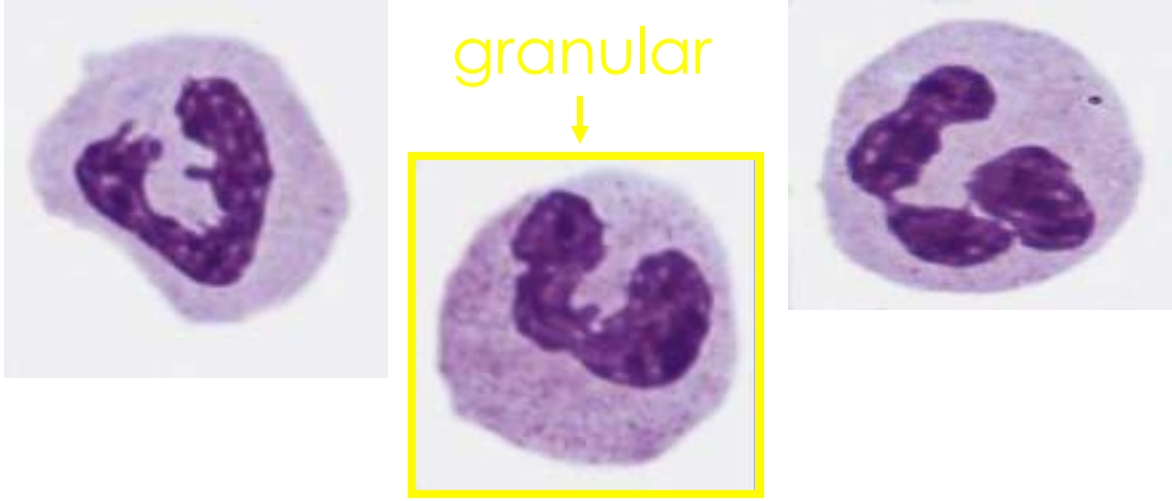
- Anormalidades en CMF indicativas de clonalidad
- Alteraciones moleculares que indiquen clonalidad
- Alteraciones persistentes y marcadas en cultivos de progenitores Mieloides

Valent P et al Leuk Res 2007; 31:727-736

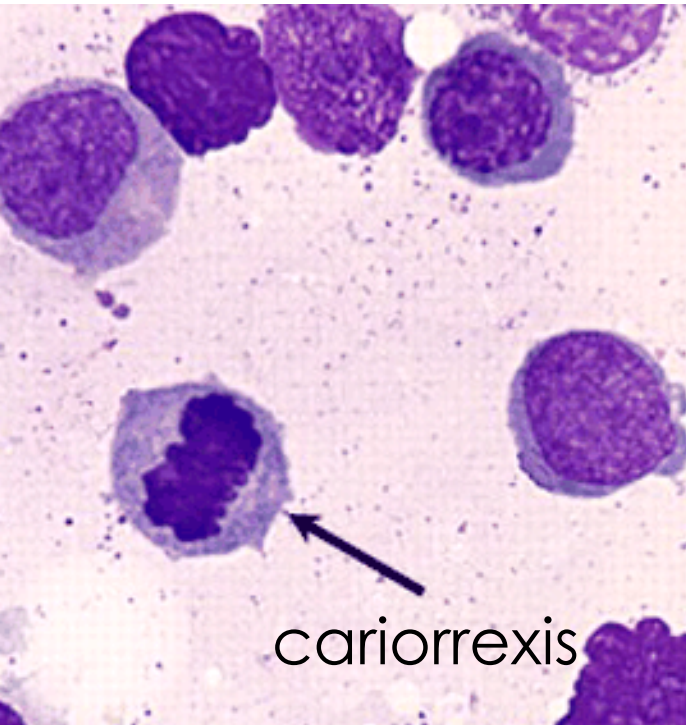
Caso clínico

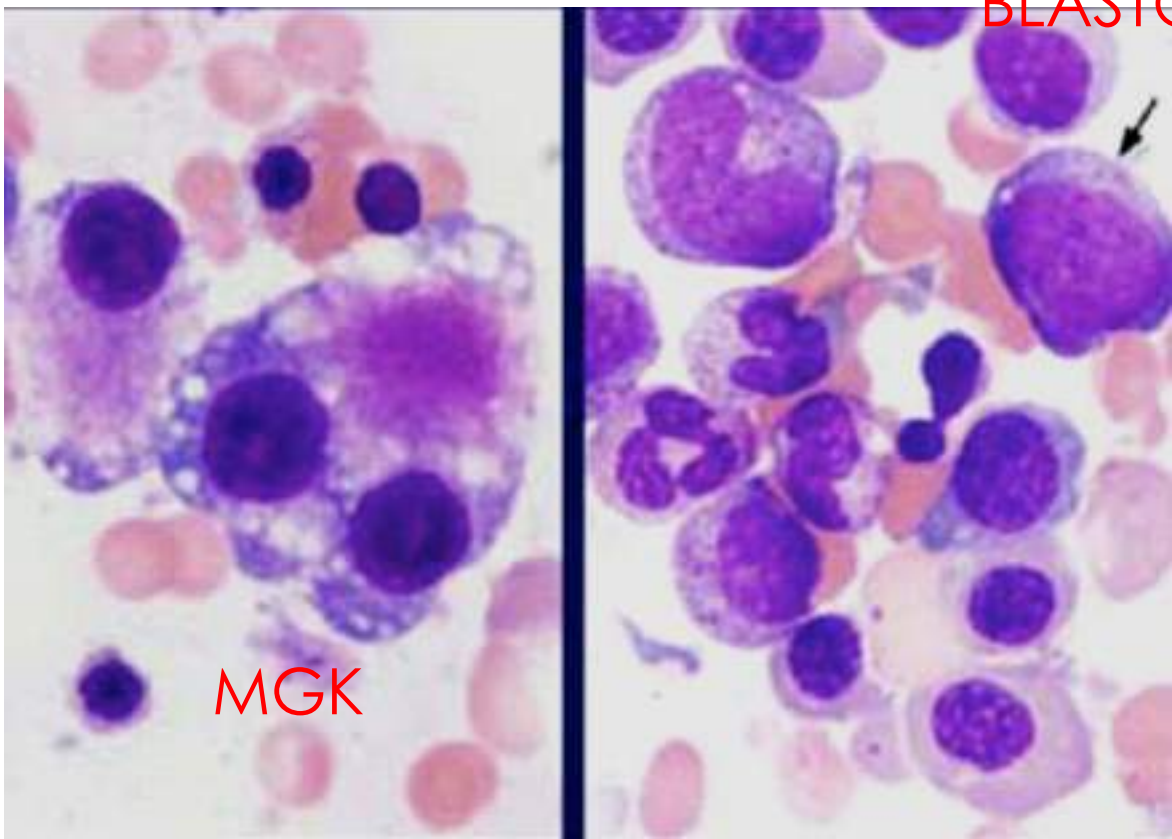
- Un hombre de 71 años, con anemia progresiva (de HB: 11.0 g% a 9.8g%)desde hace un año y medio
- Recibió varios tratamientos (Fe, vitaminas) sin respuesta
- Por síntomas anémicos es enviado para evaluar (transfusión, tratamiento)
- VCM 105 fl, ferremia Nl, ferritina elevada)
- Evaluación general, EPOC, función hepática, renal normales. Medicaciones: broncodilatadores, esteroides aerosoles
- No tiene organomegalias





Neutrófilo Hipogranular < 10%





SMD. CLASIFICACIÓN DE LA OMS 2008

Nombre	Abrev	Característica	% de ptes
Citopenia Refractaria con displasia unilinaje	AR	Anemia y displasia eritroide	10
	NR	Neutropenia y displasia granulocítica	<1%
	TR	Trombocitopenia y displasia MgK	<1%
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo	ARSA	>=15% sideroblastos en anillo	5
Sindrome 5q-	Del(5q)	Deleción aislada 5q31 , anemia, megacariocitos hipolobulados	5
Citopenia refractaria con displasia Multilinaje	CRDM	Displasia multilinaje con >1 citopenia C/s sideroblastos en anillo	20
Anemia Refractaria con exceso de blastos, tipo I	AREB-1	5-9% blastos	20
Anemia Refractaria con exceso de blastos, tipo II	RAEB-2	10-19% blastos; ± bastones de Auer	20
Inclasificable	SMD-I	No entra en las otras categorías	10
SMD Pediátrico	SMD-P	Frec. Hipocelulares, pancitopenias	Raras

Enfermedades Mielodisplásticas/mieloproliferativas: Leucemia Mielomonocítica Crónica, Leucemia Mielomonocítica Juvenil

Myelodysplastic syndromes (MDS)

2016

- MDS with single lineage dysplasia
- MDS with multilineage dysplasia
- MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)
  - MDS-RS and single lineage dysplasia
  - MDS-RS and multilineage dysplasia
- MDS with isolated del(5q)
- MDS with excess blasts
  - MDS –EB -1
  - MDS -EB- 2
- MDS, unclassifiable
- Provisional entity: Refractory cytopenia of childhood

2008

RCUD

RCMD

RARS
RCMD-RS

RAEB-1
RAEB-2

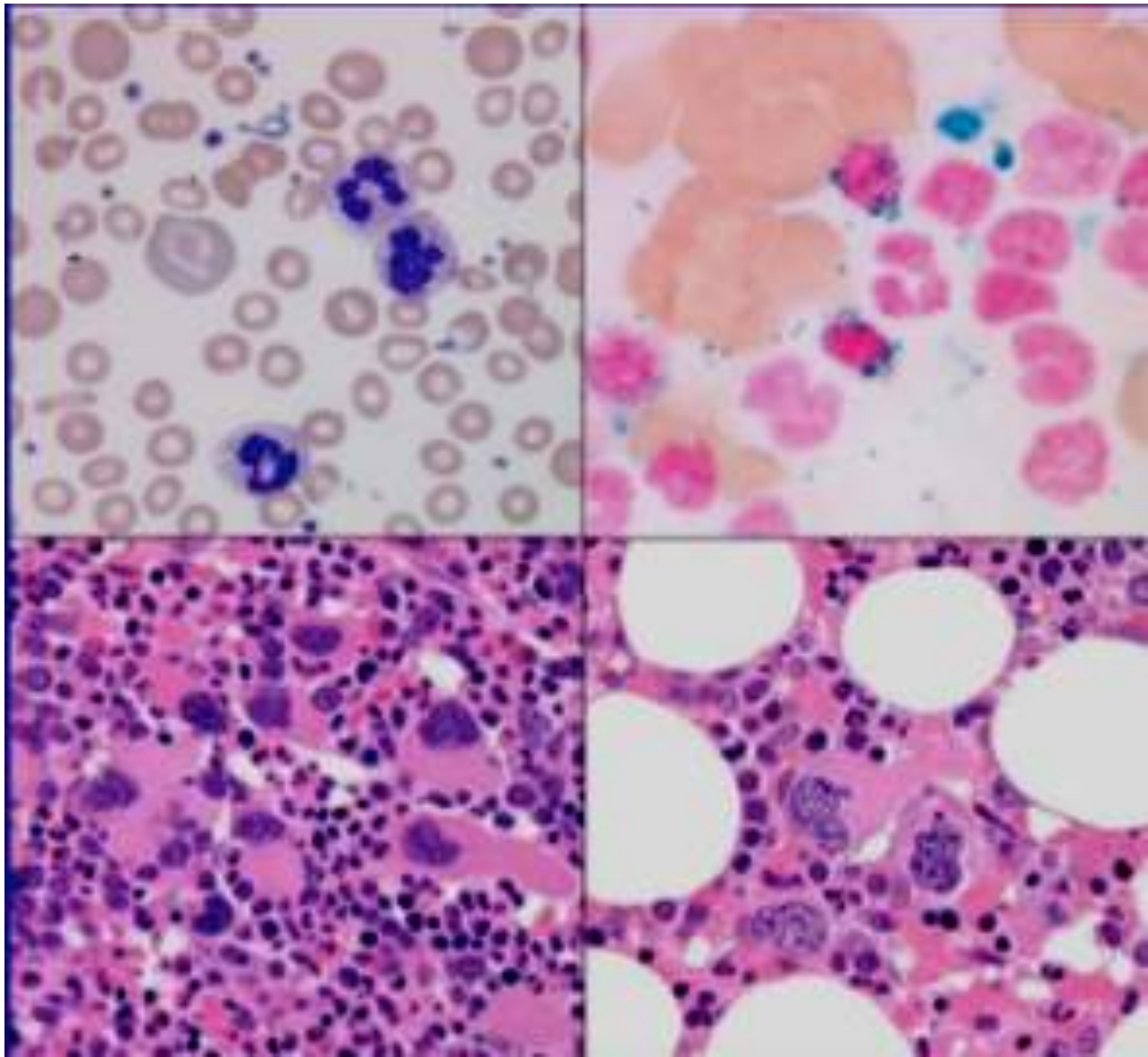
ARSA-T (ANEMIA REFRACTARIA CON SIDEROBLASTOS EN ANILLO Y TROMBOCITOSIS

ENTIDAD PROVISIONAL
<u>NMP/MD</u>

ANEMIA SIDEROBLASTOS EN ANILLO

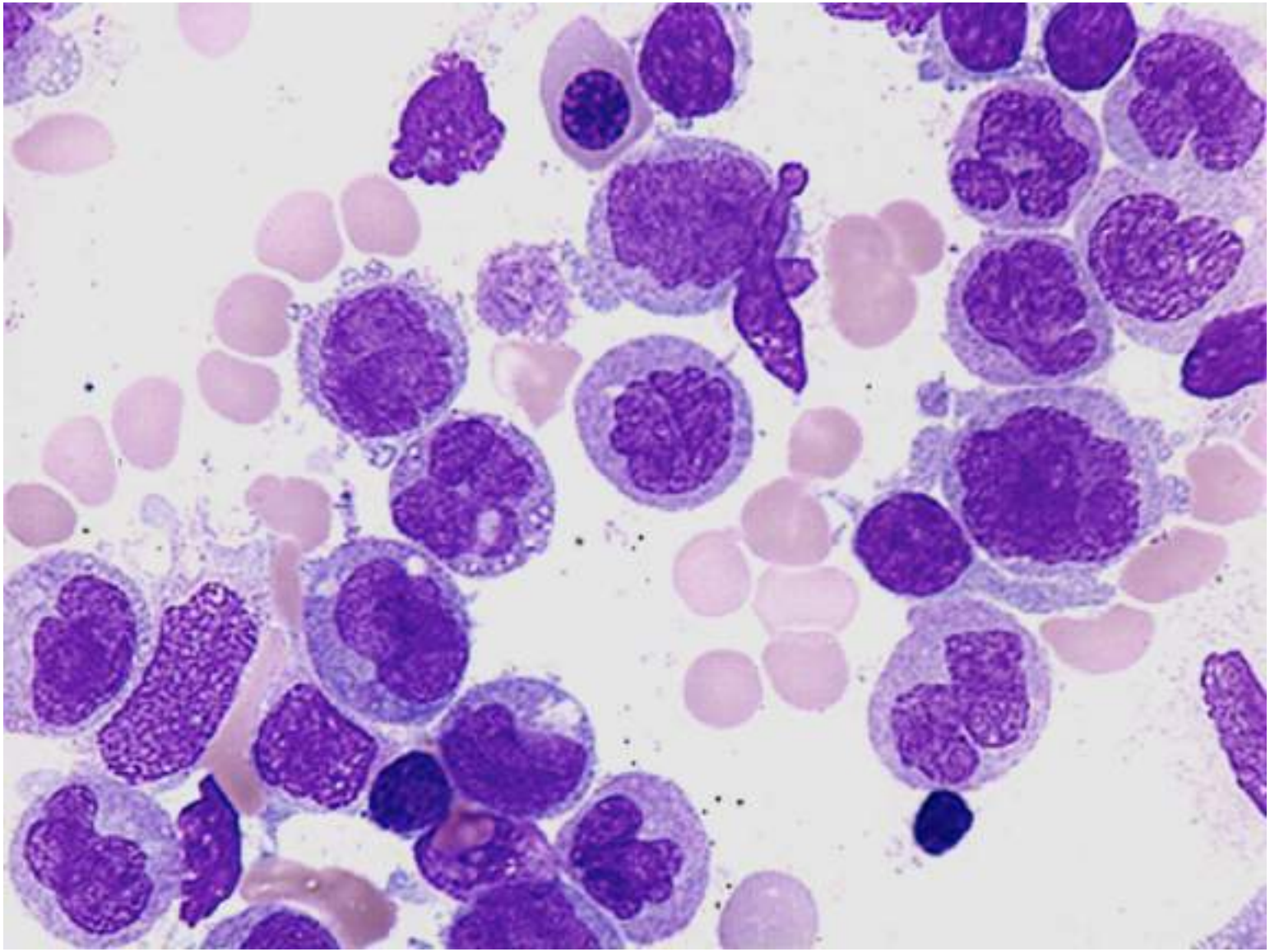
TROMBOCITOSIS (> 450.000/mm3)

MUTACION JAK2



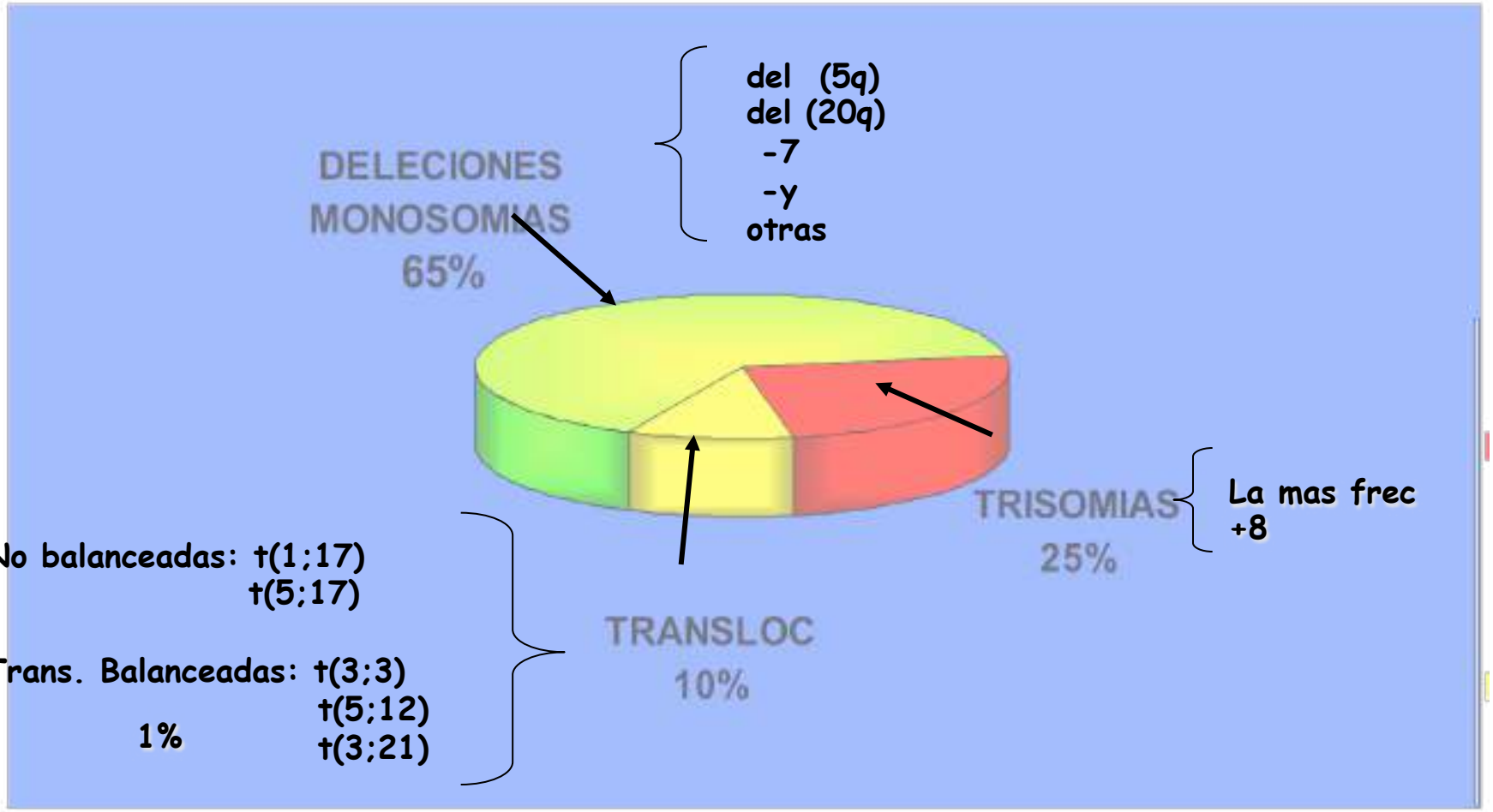
Leucemia Mielomonocítica Crónica

- Criterios mínimos:
  - monocitos > 1000/mm3,
  - <20% blastos, (LMMC I y LMMC II)
  - ó displasia, ó citopenias, citogenético anormal, monocitosis persistente
- IPSS poco útil (sin citopenias significativas)
- Mielodisplasia vs mieloproliferativo
- LDH y linfocitosis: adversos
- Esplenomegalia, serositis, infiltración cutánea, artritis,
- Pocas (2%) mutaciones JAK2 V617F
- Cariotipo anormal frec -7, peor pronóstico
- Responden a agentes hipometilantes
- t(5;12)= Imatinib

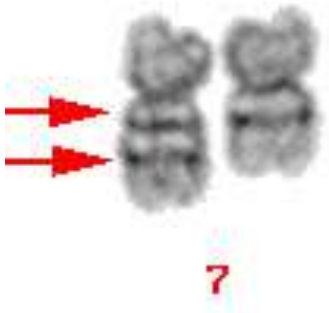


ALTERACIONES CROMOSOMICAS EN MSD 1ºrios

FRECUENCIA 40-70%



7q-/del 7

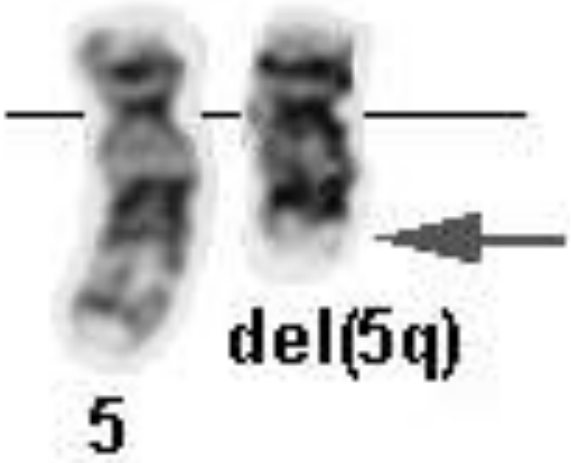


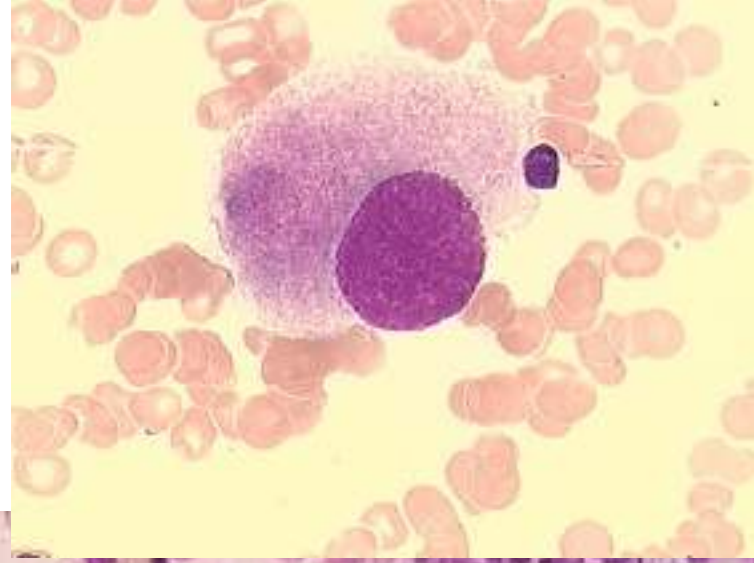
- SMD
  - AREB/AREB-T 30%
  - LMMC 20%
  - AR <5%
- -LMA/SMD secundarios 66%
- -LMA “de novo” 10%

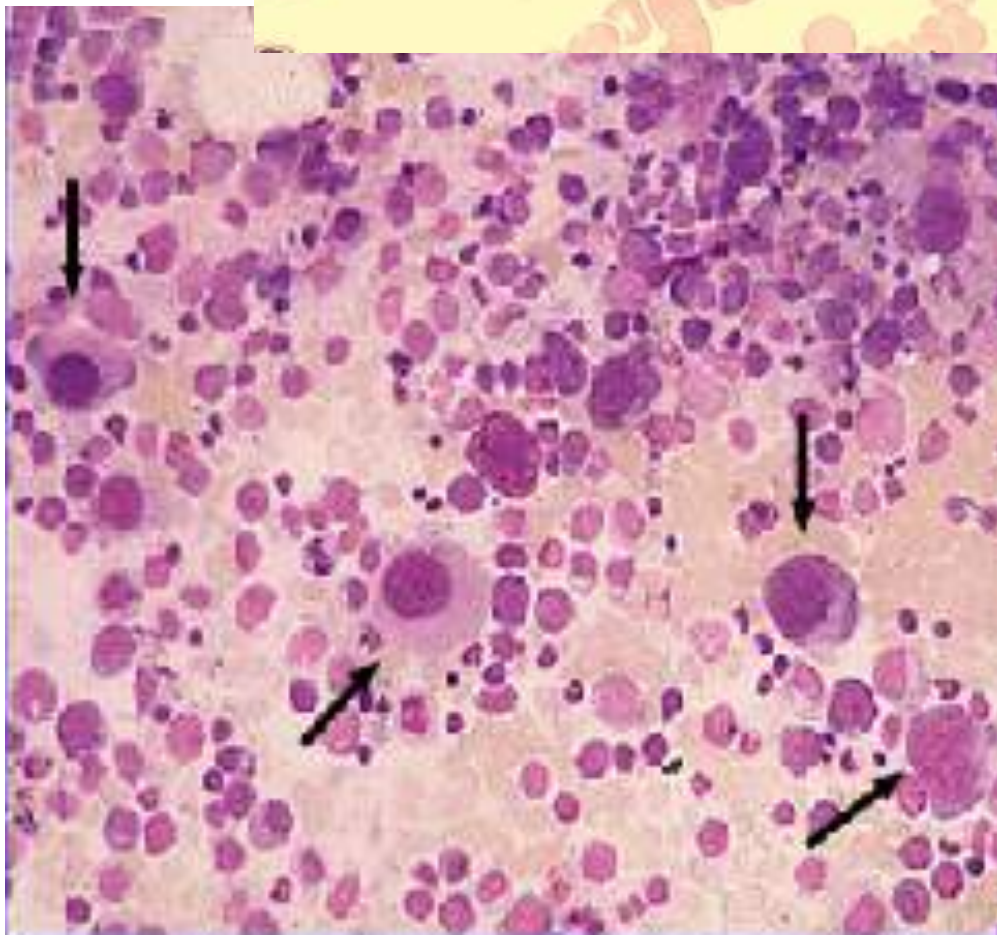
- Aumenta significativamente >60 años
- myeloid leukemia suppressor gene en el segmento 7q22 múltiple genes en 7q22 -31.1 relacionados con leucemogénesis

Síndrome 5q-

- Anemia macrocítica
- Trombocitosis
- Leucopenia leve
- Megacariocitos mononucleares
- Deleción intersticial del(5q) incluyendo banda q31



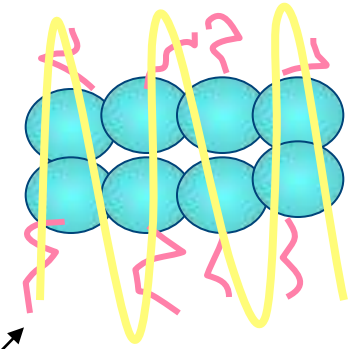


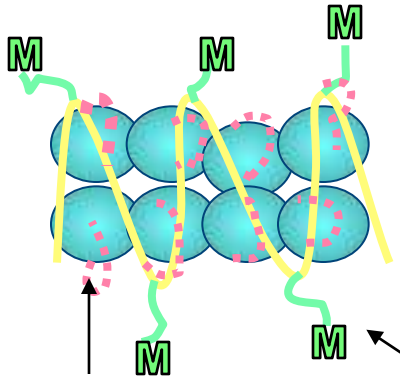


SMD-Fisiopatología: Mecanismos Epigenéticos

Cromatina abierta
Transcripción activa

Cromatina condensada
Transcripción inactiva





DNA metilado
Histonas deacetiladas

Histonas acetiladas

HDAC
Histona deacetilasa

Histonas deacetiladas

Islotes Cpg metilados

Metiltransferasa de ADN

La metilación del ADN puede silenciar genes supresores de tumor, como *p* 15, y contribuir a la progresión de la enfermedad

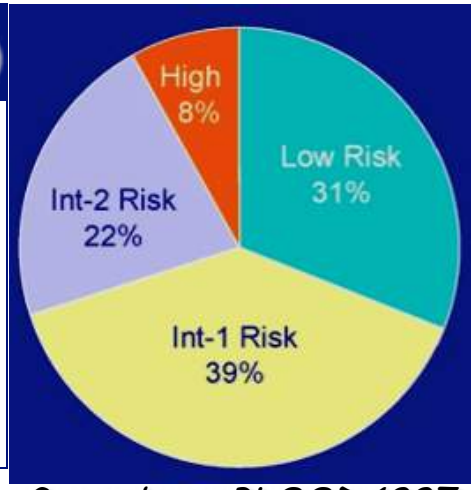
Silverman, 2001.

Sindromes Mielodisplásicos. Pronóstico

Indice Pronostico Internacional

Variable	0	0.5	1	1.5	2
MO blastos	<5%	5-10%	-	11-20	20-30
Cariotipo	Bueno	Intermedio	Pobre		
citopenias	0/1	2/3			

Score Pronostico	Sv:	Tpo a LA (en 25%)
Bajo riesgo= 0	5.7 a	9.4 a
Intermedio I= 0.5-1	3.5 a	3.3 a
Intermedio II= 1.5-2	1.2 a	1.1 a
Alto riesgo= ≥2.5	0.4 a	0.2 a

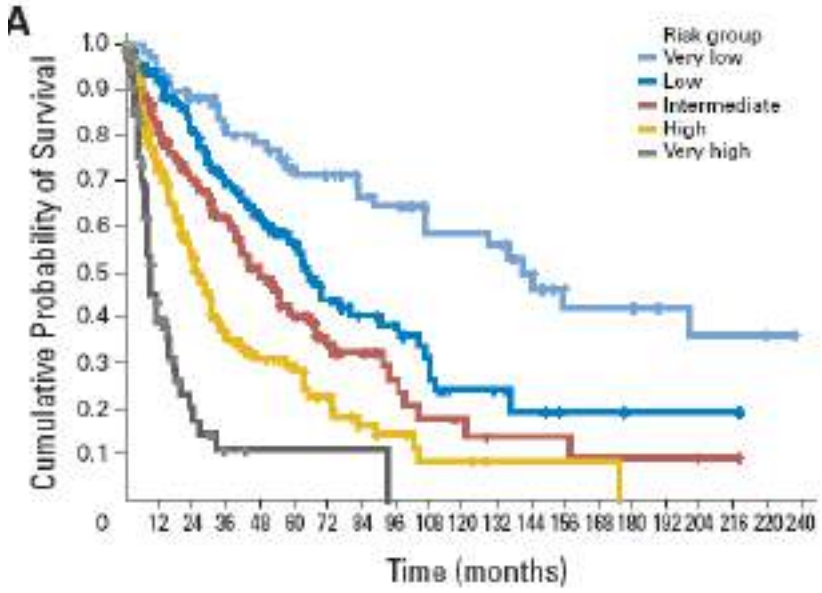


Greemberg BLOOD 1997

OTROS SISTEMAS PRONOSTICOS

WPSS: Incorpora como factor pronostico a subgrupo WHO el requerimiento transfusional y cariotipo

	0	1	2	3
CATEGORIAS DE LA OMS	AR. ARSA 5q-	CRDM CRDMSA	AREB1	AREB2
CARIOTIPO	Bueno	Int	Malo	
REQ. TRASNFUSIONAL	no	reg		



Grupo de riesgo:		SV ½	LMA 2a	5a
Muy bajo	=0	103	0.0	0.06
Bajo	=1	72	0.11	0.24
Intermedio	=2	40	0.28	0.48
Alto	=3-4	21	0.52	0.63
Muy alto	= 5-6	12	0.79	1

Predice sobrevida v y evolucio a LA

Malcovati JCO 2007, ClinHO NA 2009

Mielodisplasias. Síntesis

- Enfermedades de la hematopoyesis que resultan en eritropoyesis ineficaz (citopenias) y/o progresión a leucemia aguda (blastos)
- Prevalentes en la población adultos >60 años
- Displasia uni o multilineal
- Requerimiento transfusional
- Alteraciones citogenéticas (predominante deleciones)
- Alteraciones epigenéticas (hipermetilación de genes supresores/reguladores)
- Respuesta a agentes estimulantes eritropoyéticos, hipometilantes, inmunomoduladores, inmunosupresores
- Algunas mutaciones predicen la respuesta a diferentes agentes
- Trasplante de médula ósea.