



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: FISIOPATOLOGÍA, CLASIFICACIÓN MOLECULAR Y PRONÓSTICO. REVISIÓN 2016.

ACUTE MYELOID LEUKEMIA: PATHOPHYSIOLOGY, MOLECULAR CLASSIFICATION AND PROGNOSIS. REVIEW 2016.

Héctor Foncea¹

¹Médico-Cirujano, Universidad de Chile, Santiago, Chile

RESUMEN

El propósito de esta revisión es resumir los aspectos esenciales sobre la fisiopatología, clasificación y pronóstico de la leucemia mieloide aguda (LMA), enfatizando la relación existente entre mutaciones puntuales y sobrevida esperada.

La LMA incluye un grupo de enfermedades que se caracterizan por una proliferación clonal de precursores mieloides y que resultan en manifestaciones clínicas diversas, como anemia, infecciones o hemorragias. Se postula que su formación sigue un proceso de dos pasos, en donde primero se perpetúan los precursores y luego se les confiere una ventaja replicativa. Los hallazgos citogenéticos actuales obligaron a renovar la clasificación de esta enfermedad y de esta forma, surge la clasificación 2016 de la Organización Mundial de la Salud.

Las nuevas técnicas moleculares han ayudado a categorizar a la LMA según su citogenética, lo que ha servido para otorgar pronóstico y mejorar el tratamiento.

PALABRAS CLAVE: leucemia mieloide aguda; clasificación; pronóstico; fisiopatología; citogenética.

ABSTRACT

The purpose of this review is to summarize the essential aspects of the pathophysiology, classification and prognosis of acute myeloid leukemia (AML), emphasizing the relationship between point mutations and expected survival.

AML includes a group of disorders characterized by clonal proliferation of myeloid precursors that lead to different clinical manifestations such as anemia, infection or bleeding. It is postulated that its formation follows a two-step process where the precursors are perpetuated and then gives them a replicative advantage. Current cytogenetic findings forced to renew the classification of the disease and thus, the classification of the 2016 World Health Organization arises.

New molecular techniques have helped to categorize the AML by cytogenetics, which has also served to provide prognosis and improve treatment.

KEYWORDS: leukemia, myeloid, acute; classification; prognosis; physiopathology; cytogenetics.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un grupo heterogéneo de enfermedades, caracterizadas por una proliferación clonal de precursores mieloides con una capacidad reducida de diferenciarse⁽¹⁾. El resultado es la acumulación de estas formas inmaduras en medula

ósea, sangre periférica y otros tejidos en desmedro de elementos maduros (glóbulos rojos, plaqueta, granulocitos), siendo su manifestación clínica, por lo tanto, cuadros sistémicos como anemia, hemorragias o infecciones.

La LMA es el tipo de leucemia más común en adultos y es infrecuente en niños. En Europa su incidencia es de 3.62 por 100.000 habitantes, con predominio del sexo masculino. Para el caso de Estados Unidos se esperaba que el 2015 ocurrieran 20.830 casos nuevos, con una



proporción de hombres/mujeres de 1.57⁽²⁾. Con la excepción de un alza durante la niñez, se ha visto que su incidencia crece lentamente hasta los 50 años y luego aumenta de forma drástica, siendo la mayoría de los casos en forma secundaria a síndromes mielodisplásicos. Finalmente declina pasado los 80 años⁽³⁾. La edad media de diagnóstico es de 65 años⁽⁴⁾.

Considerando el alto impacto de esta enfermedad, el propósito de esta revisión es resumir los aspectos esenciales sobre la fisiopatología, clasificación y pronóstico de la LMA, enfatizando la relación existente entre mutaciones puntuales y sobrevida esperada.

FISIOPATOLOGÍA

En un adulto, durante la hematopoyesis normal se estima que la sangre periférica se mantiene en base a una población de aproximadamente 1.000 células madres hematopoyéticas (CMH), de las cuales la mayoría se encuentran en estado quiescente. Estas células tienen la capacidad de dividirse para conservar su linaje y de producir células progenitoras de las líneas celulares mieloide y linfóide mediante división asimétrica. Su producción es continua, alcanzando hasta 10¹¹ células por día, haciendo que este sistema sea susceptible a transformación maligna⁽⁵⁻⁷⁾.

La LMA nace cuando alteraciones genéticas o epigenéticas en precursores mieloides producen una proliferación celular descontrolada. Estas mutaciones se pueden desarrollar a partir de genotóxicos e incluso desde otras neoplasias hematológicas, pero lo más frecuentes es que se originen de forma primaria o *de novo*^(8,9) (Figura 1).

En la patogenia, un solo paso parece no ser el único responsable de la aparición de esta enfermedad, por lo que han surgido diversos modelos de carcinogénesis, de los cuales, el más aceptado es el de Gilliland y Griffin, en donde se propone a la LMA como resultado de dos tipos de alteraciones genéticas (*two-hit model*)⁽¹⁰⁾.

Two-hit model

Como evento inicial, alteraciones genéticas como los genes de fusión LMP/RAR α y MLLT3-MLL en células hematopoyéticas, conducirían a la formación de precursores con capacidad de autorrenovarse indefinidamente mediante el bloqueo de la diferenciación y de la apoptosis. Estas mutaciones, denominadas de Clase II, serían las responsables de que los clones acumulen nuevas

alteraciones, las cuales son muy parecidas a las encontradas conforme avanza la edad⁽¹¹⁾.

Luego, durante la evolución de la enfermedad, se piensa que ocurre un segundo evento o *second hit*, en donde mutaciones, denominadas de Clase I, como las que afectan la activación del receptor de tirosina kinasa FLT3-ITD o la vía de señalización de N-RAS, confieren una ventaja proliferativa celular respecto a la población hematopoyética normal, estableciendo la LMA. Se ha podido demostrar que *in vivo*, la inducción de eventos Clase I y Clase II, resultan en Leucemia y, aunque la mayoría de las mutaciones recientemente identificadas no se encuentran dentro de estas clases, se piensa que producen efectos sinérgicos equivalentes^(12,13).

Una tercera clase de genes que codifican para modificadores epigenéticos se ha relacionado con LMA. Las categorías principales son cambios en el estado de la metilación del ADN y alteración de las histonas u otras proteínas modificadoras de cromatina. En estos grupos se incluyen alteraciones como DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1 y EZH2^(14,15). Estas anomalías son más frecuentes en pacientes adultos que en niños⁽¹⁶⁾ (Tabla 1).

CLASIFICACIONES

Son dos los sistemas más usados en el mundo. El primero es el del Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) que se basa en características morfológicas y citoquímicas. El otro, es el de la Organización Mundial de la Salud (OMS) revisada el 2008⁽¹⁷⁾ y el 2016⁽¹⁸⁾. Dado que el sistema de la OMS es más completo y actualizado, las siguientes descripciones se harán en base a éste (Tabla 2).

LMA con anomalías genéticas recurrentes

Corresponde al 11% de los casos de LMA. Cuenta con anomalías genéticas específicas que en general son de buen pronóstico. A grandes rasgos, los cambios que se introducen en la revisión 2016 son:

- A. Se modificaron algunos nombres como el del gen MLL a KMT2A;
- B. La inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 no se reconoce como un gen de fusión;
- C. Se cambió el nombre de la leucemia promielocítica aguda con t(15;17)(q22;q12); LMP/RAR α a leucemia promielocítica aguda con LMP-RAR α , debido a que otros reordenamientos también pueden formar esta fusión;



- D. Se reconocieron las mutaciones de NPM1 y CEBPA como entidades propias, con la salvedad de que la mutación CEBPA otorga buen pronóstico solo en su forma bialélica; y,
- E. Se agregó de forma provisional la LMA BCR-ABL1 y la LMA con mutación de RUNX1⁽¹⁸⁾.

Los subtipos definidos son los siguientes:

I. Leucemia mieloide aguda con t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1.

La translocación (8;21) se presenta en promedio a los 30 años, su incidencia en LMA de novo es 5-7% y tiene un pronóstico favorable. Es una de las anomalías genéticas más frecuentes, su diagnóstico es independiente del recuento de blastos en medula ósea, puede presentarse con sarcomas mieloides y se relaciona más frecuentemente con la LMA con maduración (FAB M2)^(19,20,21).

II. Leucemia mieloide aguda con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ/MYH11.

En este subtipo de leucemia se produce la fusión del gen de transcripción CBFβ en 16q22 con el gen de la cadena pesada de miosina del musculo liso (MYH11) en 16p13.1. Ocurre más frecuente en jóvenes y se relaciona con la leucemia mielomonocítica aguda (FAB M4Eo). Se puede presentar con sarcoma mieloide al momento del diagnóstico o en la recidiva^(21,22,23).

III. Leucemia promielocítica aguda con LMP/RARα.

En la leucemia promielocítica aguda (LPA) predominan los promielocitos con un gen de fusión característico, producto de la t(15;17), pero también, debido a otros reordenamientos. Es por esto que se ha retirado del nombre la t(15;17)(q22;q12) que se incluía en la revisión 2008 para evitar confusión. Morfológicamente corresponde a la variedad M3 descrita por la FAB. Su edad promedio de presentación es a los 40 años y se presenta en el 5 a 8% de las LMA de novo. Se relaciona con coagulación intravascular diseminada y fibrinólisis. Se subdivide en los tipos hipergranular y microgranular. En este tipo de LMA se fusiona el gen receptor α de ácido retinoico (RARα) en 17q12 con el gen de la leucemia promielocítica (LMP) que es un factor de regulación nuclear en 15q22. Como resultado se forma un gen LMP/RARα en el cromosoma der(15) y un gen

RARα/LMP en el cromosoma der(17). Esto permite la expresión del transcrito del gen de fusión LMP/RARα, el cual puede heterodimerizarse con el Receptor Retinoico X (RXR) e interferir con vías que responden al ácido retinoico, impidiendo la maduración celular⁽²⁴⁾.

Normalmente el ácido retinoico es un ligando que participa en la diferenciación celular y regula la expresión génica al unirse a su receptor RARα, que a su vez se heterodimeriza con RXR. Se ha demostrado que heterodímeros RARα/RXR, en ausencia de ácido retinoico, interactúan con proteínas nucleares que producen finalmente represión de la diferenciación. Por el contrario, en presencia de ácido retinoico, se puede inducir la diferenciación mieloide normal, siendo ésta la base del uso de Ácido Holo Transretinoico (ATRA) como tratamiento de LPA, ya que se puede lograr contrarrestar la acción de la proteína de fusión LMP/RARα, reiniciar la maduración normal y conducir finalmente a la apoptosis de las células leucémicas⁽²⁴⁾. Los resultados son tan buenos que hacen que este subtipo de LMA tenga las mejores tasas de remisión. En ciertos casos raros ocurren translocaciones entre RARα y otros genes como NUMA1, NPM1, ZBTB16 y STAT5B, algunas de las cuales pueden ser resistentes a ATRA⁽²⁵⁾.

IV. Leucemia mieloide aguda con t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A.

Más frecuente en niños que en adultos. Este tipo de leucemia se produce por la t(9;11)(p22;q23), que producirá el gen de fusión MLLT3-MLL. Se asocia a la presencia de blastos monocíticos (asimilándose a las clasificaciones FAB M4 o M5), a leucocitosis y a enfermedad extramedular⁽²⁶⁾. El gen MLL en el locus 11q23 se reordena de varias formas en la LMA. Generalmente estas anomalías tienen mal pronóstico, sin embargo hay algunas excepciones que presentan un pronóstico intermedio. Los reordenamientos del 11q se relacionan a CID y ocurren aproximadamente en el 3% de las LMA de novo⁽²¹⁾.

V. Leucemia Mieloide Aguda con t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214.

Es un subtipo poco frecuente (menos del 1% de LMA de novo), se asocia a la morfología de la clasificación FAB M2 o M4 y tiene mal pronóstico⁽²¹⁾. DEK-NUP214 actúa como factor de transcripción y además altera el transporte nuclear. Se asocia con mutaciones de FLT3-ITD^(27,28).





VI. Leucemia Mieloide Aguda con $inv(3)(q21.3;q26.2)$ o $t(3;3)(q21.3;q26.2)$ GATA2, MECOM.

Los hallazgos han descartado que se produzca un gen de fusión. Por otro lado se ha visto que existe un reposicionamiento distal de un promotor de GATA2 que activa la expresión de MECOM (EVI1) y confiere simultáneamente haploinsuficiencia de GATA2. MECOM afecta la metilación del ADN. Esta leucemia se ha asociado a $del(5,7)$, trombocitosis y a displasia multilineal, particularmente a la de los megacariocitos, encontrándose un mayor número de estos en médula ósea. La $inv(3)$ ocurre en menos del 1% de las LMA de novo y tiene mal pronóstico^(29,30,31).

VII. Leucemia Mieloide Aguda con $t(1;22)(p13.3;q13.3)$; RBM15-MKL1 megacarioblástica).

Es poco frecuente y su patogénesis no está completamente dilucidada, encontrándose hasta el momento que existe alteración de la maduración plaquetaria. La $t(1;22)$ se asocia a FAB M7, ocurre de preferencia dentro de los dos primeros años de vida, es rara, de mal pronóstico y se ha asociado a organomegalias^(21,32).

VIII. Leucemia Mieloide Aguda con mutación del gen NPM1.

Se encuentra en un tercio de las LMA. Generalmente son de buen pronóstico, a menos que se asocie a una mutación de FLT3/ITD. Se relaciona con LAM FAB M4 y M5. NPM1 (gen de nucleofosmina) codifica una fosfoproteína que actúa como chaperona molecular. Mutaciones de NPM1 se han asociado a múltiples neoplasias malignas, ocurre en aproximadamente el 35% de las LMA de novo y se presenta en el 50% de las LMA con citogenética normal^(21,33).

IX. Leucemia Mieloide Aguda con mutación bialélica del gen CEBPA.

Se presenta en el 6 al 15% de las LMA de novo y se asocia a LMA FAB M4. Una mutación en CEBPA (CAAT/enhancer binding protein-alfa por sus siglas en inglés) bloqueará la activación de genes de la diferenciación granulocítica. Se ven patrones particulares que incluyen la down-regulation de genes HOX y expresión de CD7 y C34 en blastos leucémicos. Algunos estudios han demostrado que mutaciones de CEBPA en pacientes con citogenética

normal (correspondiente al 8-19%) se asocian a mejor sobrevida y disminución del riesgo de recurrencia, aunque hasta el momento sólo las formas bialélicas han demostrado mejoras significativas del pronóstico^(34,35,36).

X. Leucemia Mieloide Aguda con BCR-ABL1 (provisional).

Se decide agregar esta entidad para intentar reconocer los casos raros de LMA de novo que pudiesen beneficiarse del tratamiento con Inhibidores de tirosina kinasa. Los pacientes con LMA BCR-ABL1(+) corresponden al 0.5-3% de todos los casos y es difícil distinguirla de la leucemia mieloide crónica con transformación blástica, sin embargo se ha visto que la delección de genes de receptores de antígenos como (IGH, TCR) o IKZF1 podrían hacer el diagnóstico diferencial^(37,38).

XI. Leucemia Mieloide Aguda con mutación de RUNX1 (provisional).

Esta mutación se ha encontrado en el 8% y 16% de los pacientes jóvenes y de edad avanzada respectivamente. Se agregó en la revisión 2016 porque presenta menor tasa de remisión completa y sobrevida respecto a los demás afectados. La mutación RUNX1 se asocia directamente a otras como ASXL1 y de manera inversa a las que afectan a CEBPA y a NMP1^(39,40).

XII. Leucemia Mieloide Aguda con mutación del gen FTL3.

FLT3 es un receptor expresado en la superficie de muchos progenitores hematopoyéticos y estimula la proliferación celular. Aunque no se incluye en la clasificación, se menciona debido a que se presenta hasta en el 30% de las LMA de novo. Las mutaciones más frecuentes son FLT3/ITD y FLT3/TKD que confieren un pronóstico desfavorable para la enfermedad^(41,42).

LMA con cambios relacionados a mielodisplasia

Como su nombre lo dice, en este grupo se incluyen aquellas LMA que tienen alguna relación con mielodisplasia. Esto puede ser en base a:

- A. Un cariotipo que muestre anormalidades citogenéticas específicas compartidas con síndrome mielodisplásico (SMD),





- B. Documentación de una historia de SMD o neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas o,
- C. Por medio de la presencia de rasgos displásicos en el 50% de células maduras de médula ósea, en al menos dos líneas hematopoyéticas. Tiene mal pronóstico, en parte debido a la edad avanzada de los pacientes, pero también por su asociación con anormalidades cariotípicas de mal pronóstico, siendo las alteraciones más frecuentes la pérdida del cromosoma 5 y/o 7 o un cariotipo complejo^(19,43). La nueva clasificación excluye los casos que presentan NPM1 o CEBPA bialélico, al igual que a los casos con anormalidad citogenética del(9q), por no tener significancia pronóstica^(18,44).

Neoplasias mieloides relacionadas a tratamiento

Se incluye en esta clasificación a la LMA o a los SMD originados en pacientes que previamente han recibido algún tipo de terapia potencialmente mutagénica con quimio y/o radioterapia. Son de mal pronóstico debido a la alta incidencia de cariotipos de alto riesgo como pérdidas del cromosoma 5 y/o 7 o cariotipos complejos⁽⁴⁵⁾. En base a las características del agente al que el paciente fue expuesto, este grupo se clasifica en el tipo relacionados a agente alquilante y en el tipo relacionado a inhibidor de la Topoisomerasa II.

LMA sin otra especificación

Se incluye en esta categoría los casos que no cumplen los criterios de LMA anteriores⁽⁴⁶⁾. Se basa en la clasificación FAB como se muestra en la **Tabla 2**.

Sarcoma mieloide

El Sarcoma Mieloide (SM), también llamado sarcoma granulocítico, cloroma o tumor extramedular, es una masa compuesta de mieloblastos, con o sin signos de maduración, siempre de localización extramedular. Es más frecuente en hombres y se desarrolla en el 2-8% de los pacientes con LMA. Lo más frecuente es que se origine al mismo tiempo o luego del inicio de la LMA, sin embargo en algunos casos puede surgir antes. Se relaciona a monosomía 7, trisomía 8 e inv(16). En una revisión publicada por Yamauchi y Yasuda, se encontró que el 47% de los pacientes fueron mal diagnosticados al inicio, siendo más frecuentemente confundido con un Linfoma. En este mismo trabajo se describe que los sitios más habituales de ubicación del SM fueron linfonodos (15%), piel (14%),

cabeza y médula espinal (epidural, meninges, cerebro) (13%), intestino delgado (11%), mediastino (10%), hueso (9%) y ovario y útero (9%). La edad promedio del diagnóstico fue 32 años en hombres y 34 años en mujeres. En el SM el tratamiento precoz aumenta significativamente la sobrevida^(47,48).

LMA con cambios relacionados a mielodisplasia

Se presenta desde el periodo neonatal alcanzando hasta un 10% de los recién nacidos con Síndrome de Down (SD). Los pacientes con SD tienen 10 a 100 veces más riesgo de padecer LMA. Hay dos subtipos, el primero es la LMA asociada a Síndrome de Down que corresponde en la mitad de los casos a leucemia megacarioblástica aguda y que se asocia a mutaciones en GATA 1 en los primeros años de vida. El segundo se denomina mielopoyesis anormal transitoria o leucemia transitoria asociada a Síndrome de Down y ocurre generalmente dentro de los primeros 3 meses, sin embargo hasta un tercio de los casos puede progresar a LMA dentro de los primeros 3 años⁽⁴⁹⁾.

CLÍNICA

Por lo general los pacientes se presentan con síntomas derivados de las citopenias como resultado del fracaso de la hematopoyesis, lo que producirá síndrome anémico, infecciones a repetición y signos de hemorragia como equimosis, epistaxis y gingivorragia. Las otras manifestaciones serán resultados de la infiltración blástica en los órganos y en ocasiones debido la activación del proceso de coagulación de forma patológica.

DIAGNÓSTICO

Se basa en estudio de sangre periférica y médula ósea con posterior análisis por citometría y citogenética. Las recomendaciones vigentes según MINSAL 2010 para el diagnóstico de LMA se muestran en la **Tabla 3**⁽⁵⁰⁾.

Para el diagnóstico de LMA se requiere $\geq 20\%$ de blastos en aspirado de médula ósea y/o sangre periférica. No obstante, para los casos de t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1, inv(16)(p13q22) CBF β /MYH11, t(15;17)(q22;q12); LMP/RAR α y sarcoma mieloide, no se necesita cumplir con un valor de blastos específico.





PRONÓSTICO

De acuerdo a la Base de datos de Cáncer del Niño PINDA y del Adulto PANDA (2006 MINSAL), la tasa de sobrevida relativa de la LMA a 5 años en Chile es de 50% para menores de 15 años y de 26% para mayores de 15 años. En el caso de la LPA, la tasa es de 68% para mayores de 15 años⁽⁵⁰⁾.

La *European LeukemiaNet Classification* considera características moleculares y citogenéticas para dividir a la LMA en 4 grupos con distinta sobrevida luego del tratamiento, clasificándolos en Favorable, Intermedio I, Intermedio II y Adverso⁽⁵¹⁾ (**Tabla 4**).

Otros factores pronósticos independientes que se asocian a baja sobrevida son edad avanzada, signos de displasia y recuento de leucocitos $>30.000/\text{mm}^3$, además de los subtipos ominosos mencionados más arriba en este texto^(52,53).

DISCUSIÓN

Las nuevas técnicas moleculares han ayudado a categorizar a la LMA según su citogenética, lo que ha servido para otorgar pronóstico y mejorar el tratamiento. Lo que se espera a futuro es poder caracterizar subtipos en cada paciente e individualizar el tratamiento.



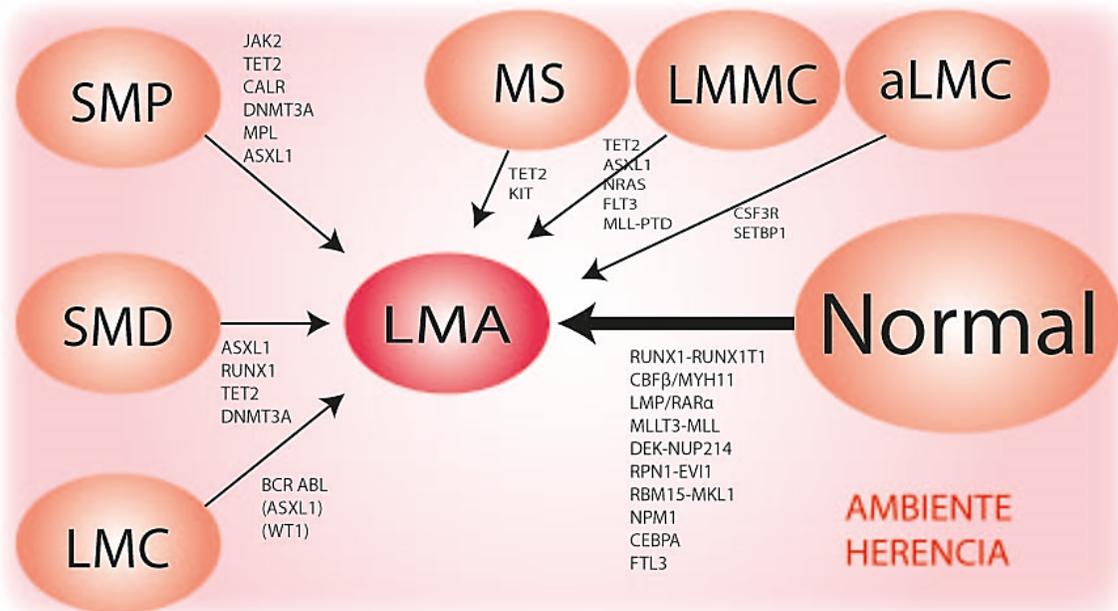


Figura 1. Algunas condiciones predisponentes al desarrollo de LMA. Se muestran neoplasias que en su evolución pueden cursar con LMA (LMA secundaria) y anomalías genéticas que se ven involucradas en la LMA “de novo”. SMP: síndromes mieloproliferativos; SMD: síndromes mielodisplásicos; LMC: leucemia mieloide crónica; aLMC: LMC atípica; MS: mastocitosis sistémica; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica. Modificado de Acute myeloid leukaemia: a paradigm for the clonal evolution of cancer? Carolyn S. et al. 2014 (54).

Genes de Fusión	LMP-RARA, MYH11-CBFB (55), RUNX1-RUNX1T1(56)	25%
Factores de transcripción mieloide	CEBPA (57), RUNX1	22%
Genes supresores de tumores	TP53, WT1, PHF6	16%
Genes Spliceosome	SF3B1, SRSF2, U2AF1	14%
Genes de modificación de ADN	DNMT3A (58), TET2 (59), IDH1/2	44%
NPM1		27%
Modificadores de cromatina	MLL-fusions, ASXL1, EZH2, MLL-PTD	30%
Choesinas	SMC1A, SMC3, RAD21, STAG2	13%
Genes transductores de señales	FLT3 (60), NRAS, c-KIT (61), PTPN11	59%

Tabla 1. Grupos de mutaciones recurrentes en Leucemia mieloide aguda “de novo”. En la columna de la derecha se muestra el porcentaje de leucemias que tienen al menos una mutación de los grupos mostrados. Modificado de Acute myeloid leukaemia: a paradigm for the clonal evolution of cancer? Carolyn S. et al. 2014 (54).



LMA CON ANOMALÍAS GENÉTICAS RECURRENTE
LMA con t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ/MYH11
LPA con LMP-RARα
LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
LMA con t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
LMA con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
LMA con t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1(megacariobástica)
LMA con mutación de NPM1
LMA con mutación bialélica de CEBPA
LMA con mutación de BCR-ABL1 (provisional)
LMA con mutación de RUNX1 (provisional)

LMA CON CAMBIOS RELACIONADOS A MIELODISPLASIA
--

NEOPLASIAS MIELOIDES RELACIONADAS A TRATAMIENTO
--

LMA SIN OTRA ESPECIFICACION
LMA mínimamente diferenciada - FAB M0
LMA sin maduración - FAB M1
LMA con maduración - FAB M2
Leucemia mielomonocítica aguda - FAB M4
Leucemia monoblástica/monocítica aguda - FAB M5a y M5b
Leucemia eritroide pura - FAB M6a y M6b
Leucemia megacarioblástica aguda - FAB M7
Leucemia basofílica aguda
Panmielosis aguda con mielofibrosis

SARCOMA MIELOIDE

PROLIFERACIONES MIELOIDES RELACIONADAS A SINDROME DE DOWN
Mielopoyesis anormal transitoria
Leucemia mielode relacionada a Síndrome de Down

Tabla 2. Clasificación de la *World Health Organization* de leucemia mielode aguda. En el caso de las LMA sin otra especificación se muestran para cada subtipo, las categorías de la clasificación FAB (Grupo Cooperativo Franco- Americano-Británico) con las que se relaciona. LMA: leucemia mielode aguda; SMD: síndrome mielodisplásico.

<ol style="list-style-type: none">1. Realizar hemograma completo2. Aspirado de M.O. y/o biopsia.3. Inmunofenotipificación en M.O. por citometría de flujo CD7, CD13, CD14, CD33, CD34, CD64, CD117, CD41a, mieloperoxidasa citoplasmática4. Estudio citogenético en médula ósea para asignar pronóstico y la elección de mejor tratamiento.5. Estudio de prueba de coagulación (TP y TTPA), fibrinógeno y Dímero D si se sospecha coagulopatía de consumo6. Estudio de función hepática, renal, LDH, calcio, fósforo y albúmina7. Estudio de marcadores moleculares, si es posible, por RT-PCR o FISH para LMA 1-ETO (RUNX1/RUNX1T1), CBFβ/MYH11 en LMA M4 Eo y LMP/RARα en sospecha de LPA.8. Radiografía de tórax AP y Lateral9. Cultivos bacterianos micóticos de sangre, orina y otros sitios.10. Serología viral para VHB, VHC, VIH, Chagas y toxoplasmosis.11. Estudio de Líquido cefalorraquídeo12. Ecocardiograma Doppler en pacientes con factores de riesgo cardiovascular13. Estudio de HLA en aquellos planificados para trasplante de M.O.14. Evaluación y tratamiento odontológico

Tabla 3. Recomendaciones MINSAL 2010 para el diagnóstico y estudio de leucemia mielode aguda. M.O: médula ósea; LPA: leucemia promielocítica aguda.



Grupo Pronóstico	Citogenética	Observaciones
Favorable	t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q22); (CBFβ/MYH11) LMA con mutación NPM1 LMA con mutación CEBPA	
Intermedio I	Mutación <i>NPM1</i> y <i>FLT3</i> -ITD Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i> -ITD Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i> -ITD	Siempre que tengan cariotipo normal.
Intermedio II	t(9;11)(p22;q23);MLLT3-MLL Anormalidades no incluidas en grupo favorable o adverso	En este grupo faltan más estudios.
Adverso	inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN1- EVI1 t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23); MLL rearranged -5 or del(5q); -7; abnl(17p); cariotipo complejo	Cariotipo complejo es 3 o más anomalidades cromosómicas. Excluye a las LMA con anomalías genéticas recurrentes.

	Edad	Favorable	Intermedio I	Intermedio II	Adverso
Pacientes Jóvenes n=818	<60 años				
	Remisión Completa (%)	96	76	79	50
	SLDE (años)	5,5	0,8	1,2	0,6
	Sobrevida global (años)	11,5	1,2	2,1	0,8
Pacientes mayores n=732	≥ 60 años				
	Remisión completa (%)	83	61	63	39
	SLDE (años)	1,1	0,6	0,7	0,5
	Sobrevida global (años)	1,6	0,9	0,9	0,5

Tabla 4. European LeukemiaNet Classification de la LMA. Se muestran los grupos Favorable, Intermedio I, Intermedio II y Adverso, con sus criterios citogenéticos de inclusión, algunas observaciones y la sobrevida esperada para cada caso.





Información sobre el artículo

Recibido el 3 de julio de 2016.

Aceptado el 12 de septiembre de 2016.

Publicado el 27 de septiembre de 2016.

Autor corresponsal: Héctor Foncea Bobadilla, foncea.h@gmail.com

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo

Citar de la siguiente forma en formato de la National Library of Medicine (Vancouver):

Foncea H. Leucemia mieloide aguda: fisiopatología, clasificación molecular y pronóstico. Revisión 2016. Rev Chil Estud Med. 2016 Sep; 9(2): 391-403.

Referencias

1. Walter MJ, Shen D, Ding L, et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2012; 366:1090-1098.
2. Alteri R, Bertaut T, Brooks D, Chambers W, Chang E, et al. *Cancer Facts & Figures 2016*. 1ª ed. Atlanta. American Cancer Society. 2014.
3. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 2009; 30;113(18):4179-87.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics, 2012*. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(1):10-29.
5. Catlin, S. N., Busque, L., Gale, R. E., Guttorp, P. and Abkowitz, J. L. The replication rate of human hematopoietic stem cells in vivo. *Blood* 2011;117, 4460-4466.
6. Li, L. and Clevers, H. Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals. *Science*; 2010; 327, 542-545.
7. Beerman, I., Maloney, W. J., Weissmann, I. L. and Rossi, D. J. Stem cells and the aging hematopoietic system. *Curr. Opin. Immunol.* 2010; 22, 500-506.
8. Østgård, L. S. G., Kjeldsen, E., Holm, M. S., Brown, P. N., Pedersen, B. B., Bendix, K., Johansen, P., Kristensen, J. S. and Nørgaard, J. M. Reasons for treating secondary AML as de novo AML. *Eur. J. Haematol.* 2010; 85, 217-226.
9. Ding L., Ley T.J., Larson D.E., Miller C.A., Koboldt D.C., Welch J.S., Ritchey J.K., Young M.A., Lamprecht T., McLellan M.D., et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature*. 2012; 481:506-510.
10. Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA. The molecular basis of leukemia. *Hematology*. 2004; 80-97.
11. Welch, J. S., Ley, T. J., Link, D. C., Miller, C. A., Larson, D. E., Koboldt, D. C., Wartman, L. D., Lamprecht, T. L., Liu, F., Xia, J. et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. *Cell*. 2012; 150, 264-278.
12. Schessl C, Rawat VP, Cusan M, Deshpande A, Kohl TM, Rosten PM, et al. The AML1-ETO fusion gene and the FLT3 length mutation collaborate in inducing acute leukemia in mice. *J Clin Invest* 2005; 115:2159-68.
13. The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368, 2059-2074.
14. Liang D-C, Liu H-C, Yang C-P, Jaing T-H, Hung I-J, Yeh T-C, et al. Cooperating gene mutations in childhood acute myeloid leukemia with special reference on mutations of ASXL1, TET2, IDH1, IDH2, and DNMT3A. *Blood*. 2013; 121(15):2988-95.
15. Green, C.L., Evans, C.M., Zhao, L. et al, The prognostic significance of IDH2 mutations in AML





- depends on the location of the mutation. *Blood*. 2011; 118:409-412.
16. Shen Y, Zhu YM, Fan X, et al. Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118: 5593-603.
17. Swerdlow SH, Campo Elías A, Harris NL. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4ª Ed. Lyon. IARC; 2008.
18. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Bloomfield, C. D., Cazzola, M., & Vardiman, J. W. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016; 127(20), 2391-2405.
19. Felicetto Ferrara, Charles A Schiffer: Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet* 2013; 381: 484-95.
20. Corpora T, Roudaia L, Oo ZM, et al. Structure of the AML1-ETO NHR3-PKA(RII α) complex and its contribution to AML1-ETO activity. *J Mol Biol*. 2010; 402:560.
21. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010; 116(3):354-365.
22. Shurtleff SA, Meyers S, Hiebert SW, et al. Heterogeneity in CBF beta/MYH11 fusion messages encoded by the *inv(16)(p13q22)* and the *t(16;16)(p13;q22)* in acute myelogenous leukemia. *Blood*. 1995; 85:3695.
23. S. A. Pileri, S. Ascani, M. C. Cox et al., "Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients," *Leukemia*. 2007; vol. 21, no. 2, pp. 340-350.
24. Altucci L, Rossin A, Raffelsberger W, et al.: Retinoic acid-induced apoptosis in leukemia cells is mediated by paracrine action of tumor-selective death ligand TRAIL. *Nat Med*. 2001; 7 (6): 680-6.
25. Zelent A, Guidez F, Melnick A, et al.: Translocations of the RAR α gene in acute promyelocytic leukemia. *Oncogene*. 2001; 20 (49): 7186-203,
26. Meyer C, Kowarz E, Hofmann J, et al. New insights to the MLL recombinome of acute leukemias. *Leukemia*. 2009; 23(8):1490-9.
27. Chi Y, Lindgren V, Quigley S, Gaitonde S. Acute myelogenous leukemia with *t(6;9)(p23;q34)* and marrow basophilia: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132(11):1835-7.
28. Sandahl JD, Coenen EA, Forestier E, Harbott J, Johansson B, Kerndrup G, et al. *t(6;9)(p22;q34)/DEK-NUP214*-rearranged pediatric myeloid leukemia: an international study of 62 patients. *Haematologica*. 2014; 99(5):865-72
29. Bitter MA, Neilly ME, Le Beau MM, et al. Rearrangements of chromosome 3 involving bands 3q21 and 3q26 are associated with normal or elevated platelet counts in acute nonlymphocytic leukemia. *Blood*. 1985; 66:1362.
30. Gröschel S, Sanders MA, Hoogenboezem R, et al. A single oncogenic enhancer rearrangement causes concomitant EVI1 and GATA2 deregulation in leukemia. *Cell*. 2014; 157(2):369-381.
31. Yamazaki H, Suzuki M, Otsuki A, et al. A remote GATA2 hematopoietic enhancer drives leukemogenesis in *inv(3)(q21;q26)* by activating EVI1 expression. *Cancer Cell*. 2014; 25(4): 415-427.
32. Cheng EC, Luo Q, Bruscia EM, et al. Role for MKL1 in megakaryocytic maturation. *Blood*. 2009; 113:2826.
33. Hollink IH, Zwaan CM, Zimmermann M, Arentsen-Peters TC, Pieters R, Cloos J, et al. Favorable prognostic impact of NPM1 gene mutations in childhood acute myeloid leukemia, with emphasis on cytogenetically normal AML. *Leukemia*. 2009; 23(2):262-70.
34. Wouters BJ, Loewenbergh B, Erpelinck-Verschueren CA, van Putten WL, Valk PJ, Delwel R. Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome. *Blood*. 2009; 113(13): 3088-309.
35. Hollink IH, van den Heuvel-Eibrink MM, Arentsen-Peters ST, et al. Characterization of CEBPA mutations and promoter hypermethylation in pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2011; 96(3):384-392.





36. Ho PA, Alonzo TA, Gerbing RB, Pollard J, Stirewalt DL, Hurwitz C, et al. Prevalence and prognostic implications of CEBPA mutations in pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2009; 113:6558-6566.
37. Konoplev S, Yin CC, Kornblau SM, et al. Molecular characterization of de novo Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(1): 138-144.
38. Nacheva EP, Grace CD, Brazma D, et al. Does BCR/ABL1 positive acute myeloid leukaemia exist? *Br J Haematol*. 2013; 161(4):541-550.
39. Schnittger S, Dicker F, Kern W, et al. RUNX1 mutations are frequent in de novo AML with noncomplex karyotype and confer an unfavorable prognosis. *Blood*. 2011;117(8): 2348-2357.
40. Mendler JH, Maharry K, Radmacher MD, et al. RUNX1 mutations are associated with poor outcome in younger and older patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia and with distinct gene and MicroRNA expression signatures. *J Clin Oncol*. 2012; 30(25): 3109-3118.
41. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, et al.: Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leukemia*. 2005; 19 (8): 1345-9.
42. Levis M. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: what is the best approach in 2013? *Am Soc Hematol Educ Program Book*. 2013; (1):220-6
43. Haferlach, C., Alpermann, T., Schnittger, S. et al, Prognostic value of monosomal karyotype in comparison to complex aberrant karyotype in acute myeloid leukemia: a study on 824 cases with aberrant karyotype. *Blood*. 2012; 119:2122-2125
44. Schlenk RF, Taskesen E, van Norden Y, et al. The value of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in 116. prognostically favorable acute myeloid leukemia with double mutant CEBPA. *Blood*. 2013; 122(9): 1576-1582.
45. Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin Oncol*. 2013; 40(6):666-75.
46. Walter RB, Othus M, Burnett AK, Löwenberg B, Kantarjian HM, et al. Significance of FAB subclassification of "acute myeloid leukemia, NOS" in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. *Blood*. 2013; 28;121(13):2424-31.
47. Yamauchi K, Yasuda M: Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer*. 2002; 94 (6): 1739-46
48. Solh M., DeFor T.E., Weisdorf D.J., Kaufman D.S. Extramedullary Relapse of Acute Myelogenous Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Better Prognosis Than Systemic Relapse. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(3): 665-668.
49. Mateos MK, Barbaric D, Byatt S-A, Sutton R, Marshall GM. Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. *Translational Pediatrics*. 2015; 4(2):76-92
50. Puga B, Pilleux L, Guerra G, Undurraga S, Lois V y col. *Leucemia en personas de 15 años y más*. 2ª ed. Santiago. Ministerio de Salud. 2010
51. Mrózek K, Marcucci G, Nicolet DJ, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012; 30:4515.
52. Grimwade D. The changing paradigm of prognostic factors in acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012; 25(4):419-25.
53. Marcucci G., Haferlach T., Dohner H. Molecular genetic of adult acute myeloid leukemia: Prognostic and therapeutic implications. *J. Clin. Oncol*. 2011; 29:475-486.
54. Carolyn S. Grove, George S. Vassiliou. Acute myeloid leukaemia: a paradigm for the clonal evolution of cancer? *Disease Models and Mechanisms*. 2014; 7: 941-951.
55. Marcucci G, Geyer S, Zhao W, Carroll AJ, Bucci D, et al. Adding KIT inhibitor dasatinib to chemotherapy overcomes the negative impact of KIT mutation/over-expression in core binding factor acute myeloid leukemia. Results from CLGB 10801. *Blood*. 2014; 124:8.
56. Tang J.L., Hou H.A., Chen C.Y., Liu C.Y., Chou W.C., Tseng M.H. AML1/RUNX1 mutations in 470 adult patients with de novo acute myeloid leukemia: Prognostic implication and interaction with other gene alternations. *Blood*. 2009; 114:5352-5361.





57. Wouters B.J., Lowenberg B., Erpelinck-Verschueren C.A., van Putten W.L., Valk P.J., Delwel R. Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome. *Blood*. 2009; 113: 3088-3091.
58. Rodríguez-Paredes M, Esteller M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nat Med*. 2011; 17: 330-9.
59. Chou W.C., Chou S.C., Liu C.Y., Chen C.Y., Hou H.A., Kuo Y.Y., Lee M.C., Ko B.S., Tang J.L., Yao M., et al. TET2 mutation is an unfavorable prognostic factor in acute myeloid leukemia patients with intermediate-risk cytogenetics. *Blood*. 2011; 118:3803-3810.
60. Gilliland D.G., Griffin J.D. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002; 100:1532-1542.
61. Paschka P., Marcucci G., Ruppert A.S., Mrozek K., Chen H., Kittles R.A., Vukosavljevic T., Perrotti D., Vardiman J.W., Carroll A.J., et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): A cancer and leukemia group B study. *J. Clin. Oncol*. 2006; 24:3904-3911.



