

CLASIFICACIONES MORFOLÓGICAS DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS

M. Mateo, T. Toll, J. Estella y J. Illa

La característica fundamental de una L. A. es el «*blasto*», una célula indiferenciada con cromatina nuclear de distribución difusa, uno o más nucleolos y citoplasma basófilo. Los blastos también forman parte de la secuencia normal de la maduración de los elementos mieloides y linfoides, pero en condiciones normales constituyen menos del 5% de las células nucleadas de la médula ósea y nunca se observan en sangre periférica. La presencia de un aumento de estas células mal diferenciadas es lo que nos hace sospechar que estamos delante de una L. A.

Como el *blasto* es una célula primitiva, en ocasiones es difícil determinar si se trata de un precursor mielóide o linfóide. Sin embargo esta diferenciación es muy importante para el tratamiento y pronóstico, por lo que en el momento del diagnóstico es esencial clasificar morfológicamente el proceso leucémico como linfocítico o mieloblástico. Para diferenciar estas dos entidades se han establecido una serie de criterios citológicos, poco precisos, que pueden utilizarse para la diferenciación de la L.L.A. y L.M.A.

Características morfológicas de la L.L.A. y la L.M.A.:

	L.L.A.	L.M.A.
Cromatina nuclear	En grumos	Esponjosa
Proporción núcleo-citoplasma	Alta	Baja
Nucleolos	0 — 2	2 — 5
Palillos de Auer	Ausencia	Presencia
Granulaciones	Ausencia	Presencia
Citoplasma	Azul	Gris-azulado
Citoquímica:		
P.A.S.	Positivo	Negativo
Mieloperoxidasas	Negativo	Positivo
Negro sudán	Negativo	Positivo
Esterasas:		
Acetato de naftol	Negativo	Positivo (AMML, AMoL)
Cloroacetato de ASD naftol	Negativo	Positivo (AML, AMML)

Cuando no se pueden demostrar por su morfología ni por la citoquímica, se supone que los blastos representan células de una L.L.A. o una Leucemia indiferenciada aguda L.I.A.

La frecuencia relativa de los diversos tipos de L.A. en la infancia es la siguiente:

- L.L.A. : 60 — 70 %
- L.I.A. : 0 — 10 %
- L.M.A. : 20 — 30 % (*)

Leucemia Linfoblástica Aguda

Una valoración morfológica e inmunológica cuidadosa ha demostrado que la L.L.A. de la infancia no es una entidad homogénea sino que de hecho comprende varios subgrupos. En el año 1971 Mathé y colaboradores subclasificaron las L.L.A. en cuatro clases:

Prolinfoblástica	I	Más indiferenciada que la linfoblástica
Macrolinfoblástica	II	Linfoblástica «típica» > 12 μ
Microlinfoblástica	III	Linfoblástica «típica» < 12 μ
Prolinfocítica	IV	Menos indiferenciada que la linfoblástica

Esta clasificación de Mathé no fue muy aceptada por grupos de hematólogos y en el año 1975 se reunieron en Londres un grupo de siete hematólogos franceses, americanos y británicos para abordar este problema en espera de saber si es posible definir una nomenclatura y una clasificación aceptable en la cual el aspecto morfológico de cada entidad sea definida en la medida de lo posible exactamente y sin ambigüedad. Esta es la clasificación que vamos a describir «F.A.B.» Grupo cooperativo Franco-americano-británico:

Se describen tres tipos L₁, L₂, L₃, que son definidas según:

- a) La incidencia de las características citológicas individuales.
- b) El grado de heterogeneidad en la distribución de algunas o de todas estas características, entre el parecido de la población leucémica. Los datos morfológicos son tomados en consideración:
 1. Tamaño celular
 2. Cromatina nuclear
 3. Forma del núcleo
 4. Nucleolos
 5. La extensión del citoplasma
 6. Basofilia del citoplasma
 7. Vacuolización del citoplasma

Para que una u otra de las particularidades notadas sea tomada en consideración, es preciso que por lo menos un 10 % de las células muestren las características examinadas.

(*) Incluyendo la Leucemia Mielomonocítica aguda L.M.M.A. (5-6 %), la Leucemia Monocítica aguda L.M.A. (0,1-2 %) y la Eritroleucemia.

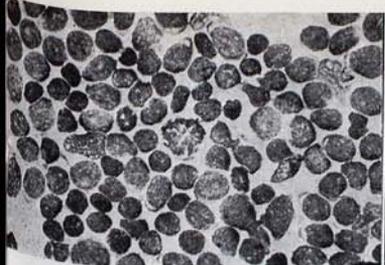


Fig. 1

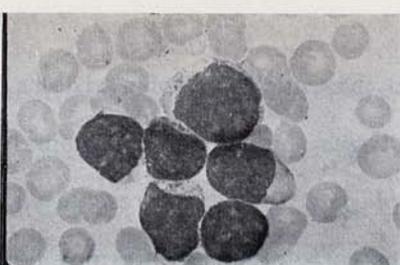


Fig. 2

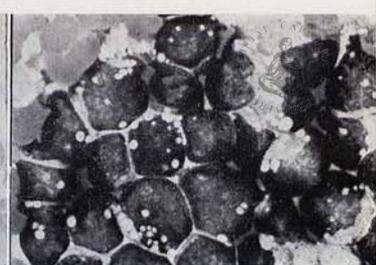


Fig. 3

Aspecto de L_1 (Figura 1)

1. *Tamaño celular*: Son células de pequeño tamaño hasta dos veces el tamaño de un linfocito $< 12 \mu$; la característica de la población celular varía poco en el tamaño, una heterogeneidad celular es compatible con el diagnóstico L_1 . Si todos los otros aspectos de L_1 son presentes.
2. *Cromatina nuclear*: Varía de un caso a otro. La forma característica de la cromatina es finamente dispersa pero puede aparecer moteado en las células más pequeñas.
3. *Forma nuclear*: Generalmente regular, pero la presencia de algunas muescas, bidentación o pliegues es compatible con el diagnóstico de L_1 si todas las otras características son presentes.
5. *Cantidad de citoplasma*: Habitualmente escaso. La relación núcleo-citoplasma es elevada.
6. *Basofilia del citoplasma*: Una basofilia importante es habitual, pero su presencia no es importante en el diagnóstico de L_1 si tiene las otras características.

Aspecto de L_2 (Figura 2)

1. *Tamaño celular*: Habitualmente la mayoría de las células son más del doble de un pequeño linfocito $> 12 \mu$. En numerosos casos, existe una heterogeneidad importante en el tamaño celular.
2. *Cromatina nuclear*: Varía de un aspecto finamente difuso a un aspecto en condensación gruesa, de manera característica, este aspecto es heterogéneo.
3. *Forma nuclear*: Irregular, usualmente con hendiduras y muescas.
4. *Nucleolo*: Es casi siempre presente, hay variabilidad en el tamaño y en el número, a menudo grande.
5. *Cantidad de citoplasma*: Es variable, en cualquier caso, a menudo abundante.
6. *Basofilia de citoplasma*: Variable, puede ser marcada en algunos casos.
7. *Vacuolización citoplasma*: Variable.

Diag. Diferencial: M_1 Citoquímica peroxidadas
 M_3 Citoquímica esterasas.

Aspecto de L_3 . (Tipo Burkitt) (Figura 3)

1. *Tamaño celular*: Las células son grandes, característicamente homogéneas.
2. *Cromatina nuclear*: Densa, pero con punteado fino y homogéneo.
3. *Forma nuclear*: Oval, regular o redondo.

4. *Nucleolos*: Uno o más nucleolos, bien visibles en la mayoría de las células.
5. *Cantidad de citoplasma*: Moderadamente abundante rodeando completamente el núcleo.
6. *Basofilia del citoplasma*: Intensa y presente en cada célula.

La forma de L₃ es característicamente muy homogénea por todos los aspectos examinados, tanto de un caso a otro, que de célula de un mismo caso, un índice mitótico elevado 5 % *Las vacuolas citoplasmáticas* son a menudo presentes en la mayoría de células, muy prominentes. Esto puede apreciarse también en L₁ o L₂, pero menos prominentes.

L₁ representa la típica leucemia común en el niño. L₂ es menos común en el niño, requiere hacer el diagnóstico diferencial con L.M. M₁ sin maduración y algunas veces se llama indiferenciada. El diagnóstico diferencial de L₁ y L₂ algunas veces es difícil de clasificar, si hay médula ósea < 10 % de las células L₂, se clasificará por L₁ y si hay > 10 % de las características de L₂ se clasificará L₂. En algunas L₂ puede haber granulaciones azuróficas y el diagnóstico diferencial M₁ sólo se puede hacer por las peroxidasas. Las peroxidasas hasta un 3 % positivas puede considerarse como L₂. Raramente L₂ puede confundirse con (M₅) Leucemia Monocítica pero la reacción esterasas sensitiva al fluoruro permite la diferenciación.

Marcadores B-linfocitos han sido encontrados en la mayor parte de casos de L₃ estudiados y los marcadores T-linfocitos alrededor 25 % de casos de L.L.A., por esto en estos momentos los marcadores de linfocitos no pueden ser demostrados en la mayoría de casos de L.L.A. No se han observado características morfológicas en relación de los L.A. con marcadores T-linfocitos, aunque Linfoblástica no es un término satisfactorio en todo grupo indiferenciado, es quizá menos apropiado.

Leucemias mieloides

Se describen seis grandes categorías M₁ M₂ M₃ M₄ M₅ M₆, definidas según:

- a) Dirección de la diferenciación a lo largo de una o más líneas.
- b) El grado de maduración de las células.

Así M₁ M₂ y M₃ muestran una diferenciación granulosa predominante.

M₄ muestra una maduración granulosa y monocítica.

M₅ una diferenciación de predominio monocítica.

M₆ una diferenciación de predominio eritroblástico.

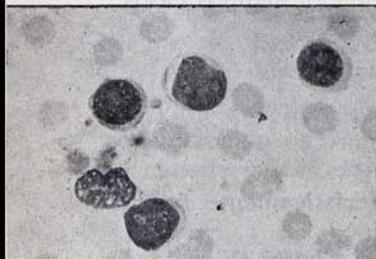


Fig. 4

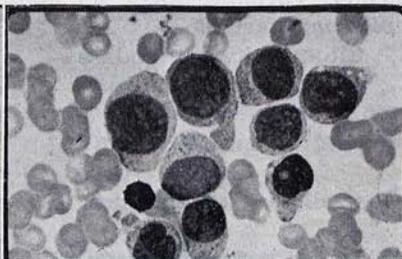


Fig. 5

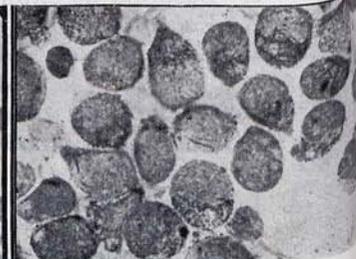


Fig. 6

M₁ Leucemia Mieloblástica sin maduración (Figura 4)

Las células de la médula ósea muestran alguna evidencia de granulación.

- a) Los blastos no tienen granulación, son agranulados, generalmente tienen uno o más nucleolos; 3 % son peroxidasa positivos.
- b) Escasas células blásticas que contienen granos azurófilos, cuerpos de Auer o los dos.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con L₂.

M₂ Leucemia Mieloblástica con maduración (Figura 5)

Se distingue de la M₂ de la M₁ en la presencia de las granulaciones. El promielocito es la célula más grande de toda la serie granulocítica. Más de un 50 % de las células de la médula ósea son mieloblastos y promielocitos. Las células leucémicas son a menudo nucleoladas, con citoplasma más o menos variable, con granulaciones azurófilas, pueden tener corpúsculos de Auer. En raros casos todos los mielocitos y metamielocitos y polinucleares son (M₂E) eosinófilos.

Los mieloblastos tienen núcleo irregular lobulado reniforme, en ciertos casos pueden ser confundidos por monocitos, sin embargo, los mieloblastos tienen el núcleo pequeño, su citoplasma es menos abundante, no posee el aspecto azul-grisáceo característico del monocito. La citoquímica en estos casos es muy importante. Los polinucleares pueden mostrar diversas anomalías, pueden tener pocas granulaciones visibles o no tenerlas, sus núcleos pueden parecerse a los Pelger-Huet.

La M₂ es necesario distinguirla de las M₃ en los casos en que tengan un porcentaje alto de promielocitos. En la M₂ los gránulos no hacen desaparecer la basofilia del citoplasma.

Como M₂ se incluyen los casos de hiperplasia eritroblástica pero inferior a 50 % sin anomalías eritroblásticas evidentes.

M₃ Leucemia Promielocítica Hipergranular (Figura 6)

Muy rara en los niños, los aspectos característicos de esta Leucemia son los siguientes:

- a) La gran mayoría de las células son promielocitos anormales con gruesas granulaciones.
- b) Los núcleos varían mucho de tamaño y forma, a menudo son irregulares arrifionados o bilaterales.
- c) El citoplasma, en la mayoría de células, está repleto de granulaciones. En la médula de estas Leucemias aparecen haces de corpúsculos de Auer distribuidos en el citoplasma, muy desordenadamente también pueden encontrarse en los blastos de sangre periférica.

Clínicamente los pacientes con M₃, difieren de los que presentan otras formas de Leucemia aguda, por la presencia de hepatoesplenomegalia y adenopatías. Sin embargo, la característica diferencial más importante es una marcada propensión a desarrollar complicaciones hemorrágicas que no responden a las transfusiones de plaquetas. En estos pacientes la trombopenia se acompaña de unos tiempos de protrombina y trombina prolongados, hipofibrinogenemia, disminución de los niveles del factor V y factor

VIII, tiempo de lisis de las euglobulinas disminuido y aumento de los P.D.F. Estos hallazgos son compatibles con la C.I.D. que parece desencadenarse por la liberación, a la circulación, del factor tisular (tromboplastina tisular) procedente de la membrana celular o gránulos de promielocitos.

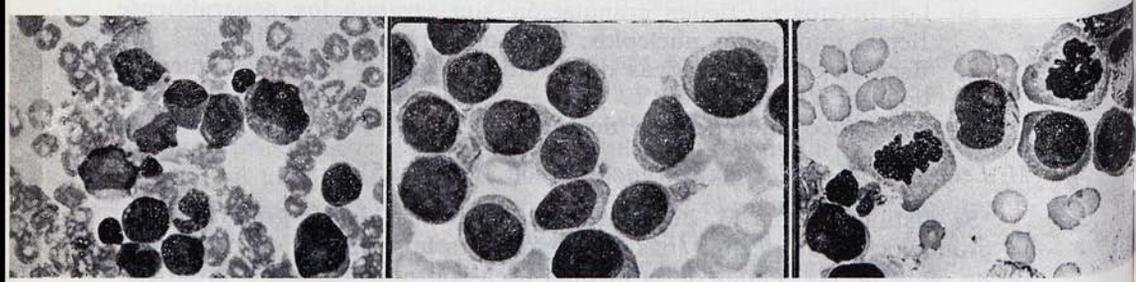


Fig. 7

Fig. 8

Fig. 9

M. Leucemia Mielomonocítica (Figura 7)

Tanto la diferenciación monocítica como granulocítica está presente en diversas proporciones en la médula ósea y en la sangre periférica, la proporción de promielocitos y monocitos supera el 20 % de las células nucleadas de la médula ósea. Estas células monocíticas retienen intensamente al detectar la actividad histoquímica de esterasas inespecíficas (utilizando como sustrato A.S. naftol o ASA acetato), también es característico de estas células la casi total inhibición de la reacción esterasas por el fluoruro sódico. Pueden observarse palillos de Auer.

M₅ Leucemia Monocítica. (Figura 8)

a) Poco diferenciada (Leucemia Monoblástica):

Se caracteriza por tener en médula ósea y algunas veces en sangre periférica, grandes blastos los cuales tienen una cromatina muy fina y de uno o tres nucleolos bien visibles, con citoplasma grande muestran a menudo uno o más pseudópodos, es basófilo y puede contener, raramente, gránulos azurófilos. Los pseudópodos pueden ser más transparentes que el resto del citoplasma dando a la periferia celular una impresión de doble membrana, puede ser presente un porcentaje bajo de promielocitos (10 %).

b) Diferenciada:

Los monoblastos, los promonocitos y los monocitos son presentes pero la proporción de monocitos en sangre periférica es más elevada que en la médula ósea. En la médula predominan preferentemente los promonocitos.

El promonocito es parecido al monoblasto pero tiene un núcleo grande con apariencia cerebriforme, puede tener nucleolo pero el citoplasma es menos basófilo y posee una coloración gris-azulada, frecuentemente con finas granulaciones azurófilas dispersas. En las dos categorías puede aparecer en la médula una pequeña cantidad de células granulocíticas pero raramente 10 % excepcionalmente hasta 20 %. Raras veces puede haber bastones de Auer. El diagnóstico puede confirmarse con la reacción de las esterasas.

M₆ Eritroleucemia. (Figura 9)

Síndrome de Di Guglielmo, es una variedad de la Leucemia aguda que afecta principalmente a los precursores eritroides. Este tipo de Leucemia afecta principalmente a los adultos. Los signos y síntomas de presentación son similares a las otras Leucemias. Llama la atención en la extensión de sangre periférica, el hallazgo de un número elevado de hematíes nucleados en relación al poco número de reticulocitos. Los hematíes nucleados pueden presentar anomalías morfológicas características, pueden verse células blásticas parecidas a mieloblastos o mielomonoblastos. En una fase posterior del curso de la enfermedad, la célula predominante es el hematíe nucleado. En la fase terminal predominan los mieloblastos.

En la médula ósea el precursor eritroide morfológicamente es anormal. Las células están presentes en todos los estadios de maduración. La cromatina nuclear es muy parecida a la de las células eritroides megaloblásticas, pueden tener 2 ó 3 núcleos en cada célula. La reacción del PAS es positiva. Los elementos eritroides constituyen el 50 % de las células nucleadas de la médula ósea y son principalmente proeritroblastos. Las mitosis están aumentadas.

Las características que apoyan el diagnóstico es un aumento de los mieloblastos en un 10 ó 20 % del total celular. En algunas ocasiones se observan bastoncillos de Auer.

M₆ debe diferenciarse de las anemias megaloblásticas y de las anemias diseritropoyéticas congénitas tipo III, estas últimas tienen mejor pronóstico.

Resum

Una revisió de la classificació morfològica de les leucèmies agudes.

Summary

Morphological classification of acute leukemias. A revision.

Bibliografia

— Unclassifiable Leukemia. Proceedings of a Symposium held on October 1974 at the Institute of Cell Pathology Hopital de Bicetre, Paris, France. *Blood Cells*, 1975, 1-3, 137.

— Bernard, J., Weil, M., Jacquillat, G., Flandrin, G., Gemon, M.F.: Acute Promyelocytic Leukemia: result of treatment by Daunorubicin. *Blood*, 1973, 41, 489.

— Flandrin, G., Bernard, J.: Cytological Classification of Acute leukemia of 1.400 cases. *Blood Cells*, 1975, 1-7, 15.

— Flandrin, G., Brouet, J.C., Daniel, M.T. Preud Home, J.L.: Acute Leukemia with Burkitt's Tumor cells a study of six cases with special reference to lymphocytes surface markers. *Blood*, 1975, 15, 13-188.

— Brouet, J.C., Valensi, F., Daniel, M.T.,

Flandrin, G., Preud Homme, J.L., Seligmann, M.: Immunological classification of Acute Lymphoblastic Leukaemias: evaluation of its clinical significance in hundred patients. *Brit. J. Haemat.*, 1976 (in press).

— French-American-British (FRB) Cooperative Group: Proposals for the classification of the Acute Leukaemias. *Brit. J. Haemat.*, 1976 (in press).

— Mathé G. & Pouillart, P.: Subdivision of classical varieties of acute leukemia. Correlation with prognosis and cure expectancy. *Europ. J. Clin. Biol. Res.*, 1971, 16, 55.

— Mathé, G., et Seman, G.: Aspects histologiques et cytologiques des leucémies et hématosarcomes, 163, 1 vol. Ed. Maloine, Paris.