



Leucemia mieloide aguda con diferenciación monocítica: reporte de un caso

>>> El reporte clínico de este mes nos proporciona un caso detallado de leucemia mieloide aguda con diferenciación monocítica, resaltando la importancia del análisis morfológico y la inmunofenotipificación en el diagnóstico de esta enfermedad.

>>> AUTORES

José L. Huerto^{1a}, Jessica F. Calderón-Pacheco^{1b}

¹Servicio de Hematología, Hemoterapia y Banco de Sangre, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Callao, Perú

^a Médico cirujano, especialidad en Patología Clínica.

^b Médico cirujano, residente de Patología Clínica.

>>> CORRESPONDENCIA

joluhuag@gmail.com

Fuente: *Rev. Peru. Investig. Salud.* [Internet] 2023; 7(4):1-7. <https://doi.org/10.35839/repis.7.4.1965>

>>> RESUMEN

Presentamos un caso de leucemia mielo-

de aguda con diferenciación monocítica en un paciente varón de 58 años, captado por atención de emergencia en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. Se describen los hallazgos clínicos y de laboratorio del caso particular, con énfasis en la citomorfología y el inmunofenotipo. Asimismo, se hace una exposición general de la enfermedad y por tratarse de una neoplasia hematológica poco frecuente, se proponen recomendaciones para su identificación y reporte desde el laboratorio.

Palabras clave: patología, sangre, leucemia, laboratorios, microscopía, inmunofenotipificación (Fuente: DeCS BIREME).

>>> INTRODUCCIÓN

La leucemia monocítica aguda pertenece

al grupo de enfermedades conocidas como leucemias mieloides agudas, de las que representa menos del 5%. Se caracteriza por la sobreproducción de precursores del linaje monocítico (promonocitos y monoblastos), los cuales se detectan en un porcentaje mayor al 20% en médula ósea (MO) y sangre periférica (SP); su presentación clínica comprende desórdenes hemorrágicos, infiltración cutánea, gingival y del sistema nervioso central⁽¹⁾.

Para el diagnóstico de leucemia monocítica aguda, se considera que, por lo menos, 80% de las células leucémicas debe ser de linaje monocítico: monocitos, promonocitos y monoblastos. Asimismo, el componente de neutrófilos se ve reducido a menos de 20% del total de leucocitos. La leucemia monocítica aguda puede distinguirse de la leucemia monoblástica aguda por las cantidades relativas de promonocitos y monoblastos. En la primera, la mayor parte (>80%) de las células de linaje monocítico son promonocitos y monocitos;

en la segunda, la mayor parte (>80%) de las células de linaje monocítico son monoblastos^(1,2).

Más allá de la citomorfología, la inmunofenotipificación por citometría de flujo se ha consolidado como una herramienta indispensable para el diagnóstico exacto de la leucemia monocítica aguda. Algunos marcadores específicos se relacionan con mayores tasas de remisión completa y supervivencia, mientras que otros tienen un impacto negativo sobre el pronóstico^(1,3).

La tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con leucemia monocítica aguda es 23.7%, considerablemente menor que para otros tipos de leucemia: 88% para leucemia linfocítica crónica, 70.6% para leucemia mieloide crónica y 31.7% para leucemia mieloide aguda sin diferenciación monocítica⁽⁴⁾.



La solución en Hematología



MYTHIC 22 AL
5 Diff · Autosampler · Bioseguridad



MYTHIC 22 OT
5 Diff · 40 Test/hora · 24 Parámetros



MYTHIC 60
5 Diff · 60 Test/hora · 28 Parámetros



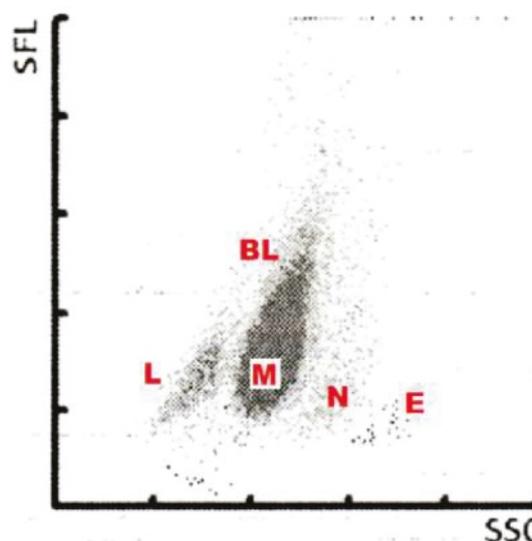
Presentación del caso

Paciente varón de 58 años, con iniciales CRRF, quien refiere un antecedente de trastorno de ansiedad en tratamiento con clonazepam y sertralina, desde hace 7 años. Cursa con un cuadro de dolor lumbosacro de regular intensidad que dificulta la deambulacion, al que se añaden picos febriles (39.4°C) y dolor abdominal con vómitos oscuros, por lo que acude a su hospital de origen. Además, refiere pérdida de peso en los últimos 3 meses. Se le solicitan exámenes de laboratorio, de los cuales, el hemograma muestra un recuento de leucocitos 76 350/uL, con 82% de blastos, hemoglobina de 10.7 g/dl y un recuento de plaquetas en 50 000/uL.

Es referido al Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren (HNASS) para evaluación por Hematología, especialidad que indica una repetición del hemograma, estudio de frotis de sangre periférica e inmunofenotipo por citometría de flujo. El nuevo hemograma, procesado en un analizador hematológico SYSMEX XN-1000, indica los siguientes resultados: Leucocitos: 61 460/uL; Hemoglobina: 8.5 g/dL; Plaquetas: 118 000/uL. El diferencial leucocitario, realizado mediante frotis de sangre periférica, reporta: Blastos: 72%; Mielocitos: 2%; Metamielocitos: 1%; Neutrófilos: 3%; Monocitos: 16% y Linfocitos: 6%

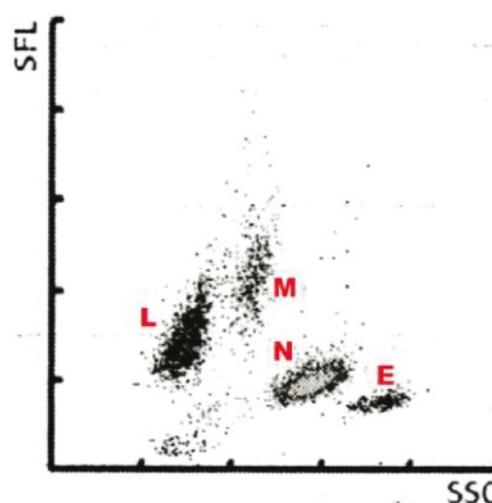
De igual manera, el "citograma" (también denominado gráfica de dispersión o "dispersograma") elaborado por el analizador hematológico muestra un patrón altamente compatible con Leucemia Mieloide Aguda (Figura 1). Proporcionamos un citograma sin alteraciones para realizar la comparación (Figura 2). Asimismo, precisamos que las gráficas de dispersión son diferentes según el analizador hematológico que se utilice; nuestras gráficas han sido elaboradas por un analizador SYSMEX XN-1000.

>> **Figura 1.** Citograma con distribución anormal de poblaciones leucocitarias



El citograma o "dispersograma" del paciente CRRF elaborado por un analizador automatizado SYSMEX XN- 1000, que muestra una distribución anormal de poblaciones leucocitarias. La población de linfocitos (L) aparece sin alteraciones. Las poblaciones de neutrófilos (N) y eosinófilos (E) se ven reducidas. La población de monocitos (M) luce muy incrementada; en esta población (M) se han considerado los monocitos maduros e inmaduros (promonocitos). Por encima de la población de monocitos, se "acopla" una gran población de blastos (BL). No se observan granulocitos inmaduros o basófilos (Figura 1).

>> **Figura 2.** Citograma con distribución normal de poblaciones leucocitarias

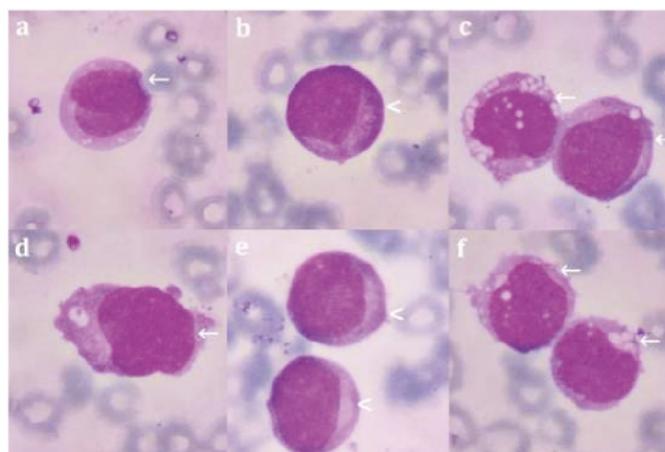


El citograma muestra la distribución normal de las poblaciones leucocitarias. L: linfocitos. M: monocitos. N: neutrófilos. E: eosinófilos. La población de basófilos no suele observarse en el citograma de una persona sana. SSC: Luz dispersa lateral o "side scatter", proporciona información

de la estructura interna y gránulos de la célula. SFL: Luz fluorescente lateral o “side fluorescence”, proporciona información del contenido de ADN y ARN de la célula (Figura 2).

El frotis de sangre periférica fue informado por el médico patólogo clínico de la siguiente manera: "SERIE ROJA: Anemia moderada, normocítica, normocrómica. SERIE BLANCA: Leucocitosis, monocitosis. Se observa 71% de blastos. Se observan granulocitos inmaduros. Se observan monocitos de aspecto inmaduro. PLAQUETAS: Trombocitopenia leve." (Imagen 1).

>> **Imagen 1.** Microfotografías de frotis de sangre periférica, coloreados con tinción Wright, con aumento de 100x



Microfotografías de frotis de sangre periférica, coloreados con tinción Wright, con aumento de 100x. Las microfotografías a, c, d y f (Imagen 1) muestran promonocitos, señalados por una flecha (): Células de tamaño grande (15-25 μm de diámetro) y contorno irregular, con indentaciones y prolongaciones citoplasmáticas. Su citoplasma es grisáceo, moderadamente basófilo, con



Screening Neonatal

- Tripsina
- TSH
- Galactosa
- Fenilalanina
- 17 α -OH-Progesterona Neonatal
- MSUD **¡NUEVO!**

Marcador del Metabolismo

- Óseo
- 25 (OH) Vitamina D Elisa **¡NUEVO!**

Tarjetas Toma de Muestra en forma de manchas (sangre o fluidos biológicos) para Screening y Filiación

Ciencia e Investigación

- Biología Molecular
- Corticosterona rata/ratón

Equipamientos e insumos

- Lectores verticales manuales y automáticos
- Lavadores de microplacas manuales y automáticos
- Pipetas punto fijo y multicanal
- Microtiras y microplacas alta densidad para ELISA
- Microplacas filtrantes millipore
- Agitador orbital
- Sacabocados para Tarjeta Toma de Muestra

Asesoramiento General Servicio Técnico



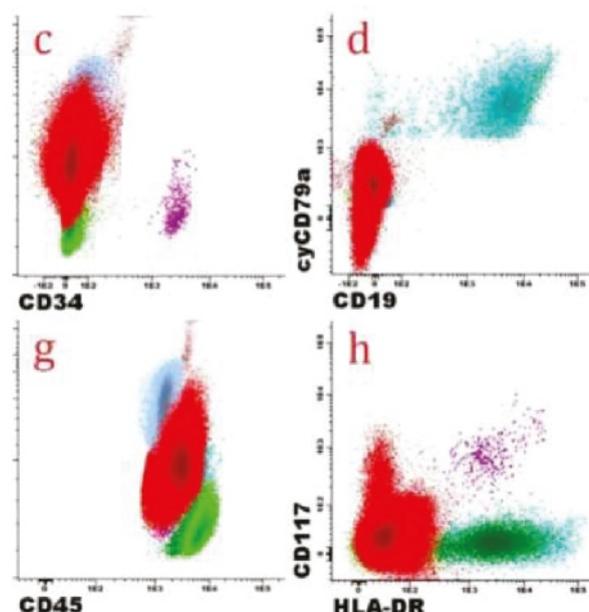
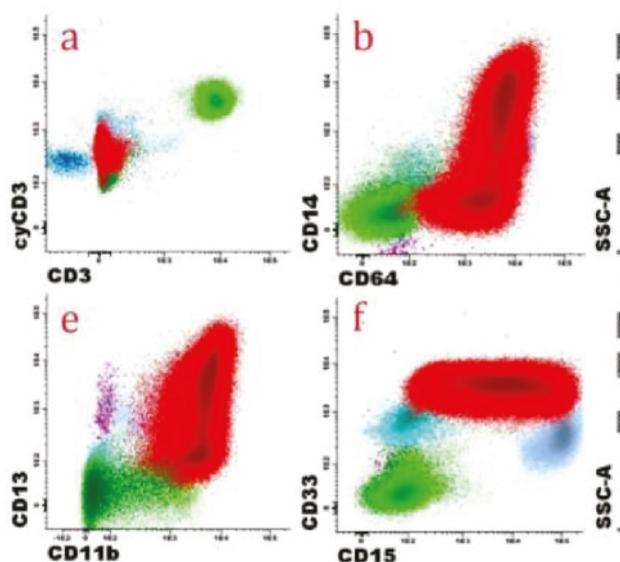
LABORATORIOS BACON

- 5411 2078 - 1050
- 5411 2238 - 4208
- ventas@bacon.com.ar

presencia de gránulos finos y vacuolas en cantidad variable. Su núcleo es de contorno irregular, con pequeñas concavidades y, en la microfotografía a, un repliegue nuclear central prominente. La cromatina es fina y reticular. Las microfotografías b y e muestran monoblastos, señalados por una punta de flecha (<): Células de tamaño mediano a grande (12-20 μm de diámetro) y contorno regular, sin indentaciones o prolongaciones notables. Su citoplasma es marcadamente basófilo, con presencia de gránulos finos, pero sin vacuolas. El núcleo es de contorno regular y la cromatina es más fina que en los promonocitos. En los tres blastos señalados por una “<” se aprecian nucléolos esbozados o poco prominentes.

En cuanto al inmunofenotipo por citometría de flujo, los hallazgos fueron compatibles con las observaciones citomorfológicas del frotis de sangre periférica y con los citogramas del analizador hematológico: una leucemia mieloide aguda con diferenciación monocítica, cuya población patológica fue un 85.74% del total, de la cual, el 59.07% corresponde a promonocitos y el 40.93% a monoblastos (Figura 3).

>> **Figura 3.** Gráficos de dispersión o “citogramas” obtenidos con un citómetro de flujo espectral Cytek Northern Lights CLC 3000



Gráficos de dispersión o “citogramas” obtenidos con un citómetro de flujo espectral Cytek Northern Lights CLC 3000. La población neoplásica está marcada de color rojo. La doble negatividad para CD3 y cyCD3 (figura a) descarta el linaje linfocitario T. Asimismo, la doble negatividad para CD19 y cyCD79a (figura d) descarta el linaje linfocitario B. La expresión fuertemente positiva de CD14, CD64 (figura b) y CD11b (figura e) es característica de la estirpe monocítica. Otros marcadores de estirpe mieloide, como C13 (figura e), CD15 y CD33 (figura f), también muestran positividad, lo cual es común en leucemias con diferenciación monocítica. La negatividad de CD34 (figura c) se espera en la mayoría de los casos. No obstante, se observa pérdida de expresión de HLA- DR (figura h), lo cual es poco frecuente. Finalmente, la expresión positiva de CD45 (figura g) es común a todos los leucocitos (Figura 3).

En la figura 4 se detalla el proceso de atención y la evolución clínica del paciente, desde la atención inicial en su hospital de origen, con el hallazgo incidental de crisis blástica, citopenias y reacción leucemoide, hasta su internamiento en el HNASS y su diagnóstico final.

DISCUSIÓN

La valoración morfológica del linaje monocítico puede ser un reto para el profesional de laboratorio; las entidades que manifiestan fases inmaduras del desarrollo monocítico son poco frecuentes y, además, los criterios de

ba bioars

Los *true* portátiles

Resultados confiables en 15 minutos



Triage[®] MeterPro

Profiler SOB Panel • Cardiac Panel

D-Dimer • BNP

PLGF • hs-TnI

NUEVO

NUEVO

Sofia²

S. pneumoniae • Influenza A+B

Strep A+ • RSV • Legionella

SARS Antigen • **Lyme**

NUEVO



Estomba 961 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Argentina - Tel.: +5411 4555 4601
Mail: rmkt@bioars.com.ar
Web: www.bioars.com.ar



identificación pueden variar entre distintas fuentes bibliográficas. En general, se considera que los monocitos son los leucocitos de mayor tamaño en sangre periférica, con abundante citoplasma, que puede ser agranular o contener finos gránulos azurófilos distribuidos uniformemente y, además, múltiples vacuolas pequeñas. La cromatina es condensada, aunque un poco menos que en los neutrófilos, y no se observan nucléolos⁽⁵⁾. El núcleo del monocito suele denominarse “cerebriforme”, debido a su contorno irregular, repliegues y hendiduras.

Por su parte, los promonocitos se caracterizan por un citoplasma grisáceo, moderadamente basófilo y finamente granular, un núcleo grande con repliegues o hendiduras, con cromatina fina, nucléolo ausente o poco prominente y pequeño. Asimismo, tal como sucede con el monocito, el núcleo del promonocito se ha denominado “cerebriforme”. Se considera que la cromatina fina es una característica importante para diferenciar al promonocito de algunas formas anómalas de los monocitos⁽⁶⁾.

Los monoblastos son células de tamaño grande, con citoplasma basófilo, núcleo redondeado u oval, cuya relación núcleo/citoplasma suele ser menor que en otros tipos de blasto; es decir, tienen un citoplasma más abundante y un núcleo relativamente más pequeño. Además, en comparación con otros tipos de blasto, los monoblastos tienen un citoplasma de tono más grisáceo, pueden contener finos gránulos azurófilos y, raramente, vacuolas. En comparación con el promonocito, el citoplasma del monoblasto es más basófilo, contiene menos gránulos azurófilos y su núcleo es de contorno menos irregular^(7,8).

>> **Figura 4.** Proceso de atención en establecimiento de salud nivel III-1 según registro nacional de IPRESS (código de IPRESS 00008265). Paciente varón de 58 años con antecedente de trastorno de ansiedad en tratamiento con clonazepam y sertralina desde hace 7 años.

Hospitalización		
27/07/23	01/08/23	02/08/23
<p>Paciente referido del H. Negreiros por crisis blástica + reacción leucemoide para evaluación por Hematología, ingresa a emergencia hace 5 días.</p>	<p>Hemograma: Leucocitos: 61 460/uL; Hemoglobina: 8.5 g/dL; Plaquetas: 118 000/uL; Blastos: 72%; Mielocitos: 2%; Metamielocitos: 1%; Neutrófilos: 3%; Monocitos: 16%; Linfocitos: 6%.</p>	<p>Informe de Citometría de Flujo:</p> <p><i>“Los hallazgos fegotípicos son compatibles con sangre periférica comprometida por Leucemia Mielode Aguda con diferenciación Monocítica.”</i></p>
<p>Hemograma: Leucocitos: 78 350/uL; Blastos: 82%, Hemoglobina: 10.7 g/dl; Plaquetas: 50 000/uL.</p>	<p>Informe por Patólogo Clínico de Lámina periférica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serie roja: Anemia moderada, normocítica, normocrómica. - Serie blanca: Leucocitosis, monocitosis. Se observa 71% de blastos. Se observan granulocitos inmaduros. Se observan monocitos de aspecto inmaduro. 	
<p>- PIEL Y MUCOSA: Tibia, poco hidratada. No ictericia</p> <p>- Abdomen: Blando, depresible, dolor difuso a la palpación</p> <p>- SNC: Despierto, orientado solo en persona, no en tiempo ni espacio, actitud negativa, no colabora.</p>		
<p>Diagnostico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - D/C LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: Crisis blástica + Reacción Leucemoide - SD FEBRIL: D/C NEUTROPENIA FEBRIL - SD ANSIOSO + DELIRIO HIPERACTIVO 		<p>LEYENDA</p> <ul style="list-style-type: none"> Signos, síntomas y funciones vitales Examen físico Diagnostico Examen de laboratorio

La monocitosis (incremento de monocitos en sangre periférica mayor a 8 000/uL) puede ser de dos tipos: Secundaria, asociada a procesos inflamatorios, infecciones y drogas como glucocorticoides; y Primaria, asociada a procesos neoplásicos, la cual suele presentarse como una monocitosis persistente. Entre las neoplasias asociadas con monocitosis primaria, tenemos la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), la leucemia mielode aguda con diferenciación monocítica, entre otras⁽⁵⁾. En el caso de la leucemia monocítica aguda y la leucemia monoblastica aguda, se observan monocitos maduros, promonocitos y monoblastos en sangre periférica; los porcentajes de estas células sirven para diferenciar entre ambos diagnósticos: predominio de promonocitos y monocitos maduros en la leucemia monocítica aguda y predominio de monoblastos en la leucemia monoblastica aguda^(2,9).

Los analizadores hematológicos modernos son herramientas útiles para el diagnóstico de leucemias agudas. Además de los valores numéricos y el diferencial leucocitario, estos analizadores automatizados nos proporcionan citogramas, los cuales son gráficas de dispersión (“dispersogramas”) que reflejan características morfológicas de los leucocitos y los agrupan en un plano cartesiano según el tipo de población al que pertenecen. Para generar los citogramas, se utilizan metodologías como la citometría de flujo y la

fluorescencia. En los analizadores SYSMEX XN-1000, los citogramas de leucemia aguda se caracterizan por la aparición de una prominente “población patológica” de blastos. En los casos de leucemia linfoblástica aguda, la población de blastos suele ubicarse por encima de los linfocitos; en leucemia mieloide aguda, en cambio, la población de blastos suele desplazarse un poco más hacia la derecha, ubicándose por encima de linfocitos y monocitos⁽¹⁰⁾.

En el citograma de nuestro caso (Figura 1), observamos que la población patológica se localiza predominantemente por encima de la región de monocitos. Esta particularidad puede explicarse si consideramos que gran parte de la población patológica no corresponde a monoblastos, sino a promonocitos, cuya peculiar morfología los hace más parecidos a los monocitos maduros que a los blastos.

Sin duda, el análisis crucial para el diag-

nóstico de la leucemia monocítica aguda es el inmunofenotipo por citometría de flujo. La expresión de antígenos mieloides como CD13, CD15 y CD65 suele ser positiva y de intensidad variable. La expresión de CD33 en Figura 3 suele ser particularmente intensa (positivo fuerte), tal como se muestra en nuestro caso (figura f). El CD34 suele ser negativo (figura c), mostrando positividad tan solo en el 30% de los pacientes. La positividad para marcadores característicos de diferenciación monocítica confirma el diagnóstico; entre ellos, encontramos (figura b y figura e): CD11b (positivo fuerte), CD14 (intensidad variable) y CD64 (positivo fuerte). Se espera, en la mayoría de casos, positividad para HLA-DR; en el nuestro, no obstante, el marcador fue negativo (figura h), lo cual no invalida el diagnóstico^(1,2).

En cuando a la identificación de las fases madurativas de linaje monocítico por inmunofenotipo, sabemos que: Los monoblastos muestran fuerte positividad para CD34, CD117 y HLA-D-



La solución en Hematología



Swelab Alfa Plus Sampler
3 Diff · Carrousel · Adaptador MPA



exigo H400
Uso veterinario · 4 Diff · Adaptador MPA

R, y positividad variable para CD64, la cual se va haciendo más fuerte en relación con la progresiva maduración del blasto. Los promonocitos muestran fuerte positividad para CD64 y HLA-DR, una reducción progresiva en la positividad de CD34 y CD117, y la aparición de marcadores como CD14, CD36 y CD35. Finalmente, los monocitos se vuelven negativos para CD34 y CD117 y muestran reducción en la positividad de HLA-DR, así como fuerte positividad para CD64, CD14 y CD35⁽²⁾.

Siguiendo estos criterios, la población neoplásica de nuestro caso corresponde al 85.74% del total celular evaluado. De esta población neoplásica, el 59.07% corresponde a promonocitos y el 40.93% a monoblastos. Estos porcentajes son compatibles con una leucemia mieloide aguda con diferenciación monocítica, pero excluyen la posibilidad de una leucemia monoblástica aguda (requiere >80% de monoblastos); asimismo, el porcentaje de promonocitos no resulta suficiente para cumplir el criterio de leucemia monocítica aguda (>80% de promonocitos y monocitos). No obstante, en función del predominio de promonocitos sobre monoblastos se da preferencia a este último diagnóstico.

>>> CONCLUSIÓN

La leucemia monocítica aguda se considera, según la clasificación de la OMS, un tipo de leucemia mieloide aguda no especificada de otra manera (NOS por sus siglas en inglés). Es una enfermedad poco frecuente con mayor prevalencia en personas jóvenes. Se caracteriza por la sobreproducción de precursores de estirpe monocítica en médula ósea, presencia de monocitos, promonocitos y monoblastos en sangre periférica, y biomarcadores específicos detectables por inmunofenotipificación. En cuanto a la clínica, es frecuente la infiltración extramedular, así como los desórdenes hemorrágicos. El curso de la enfermedad suele ser más agresivo y con peores tasas de supervivencia que en otras leucemias agudas y crónicas.

>>> CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores niegan conflicto de interés.

>>> FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

>>> CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Los autores participaron desde la concepción de la idea, recolección de la información y redacción de la versión final del artículo.

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Campo E, Harris NL, Pileri SA, Jaffe ES, Stein H, Thiele J. WHO classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: IARC Who Classification of Tumors [Internet]. Francia: WHO. 2017 [citado el 20 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>
- 2.Varotto E, Munaretto E, Stefanachi F, Della Torre F, Buldini B. Diagnostic challenges in acute monoblastic/monocytic leukemia in children. *Front Pediatr* 2022;10. doi:10.3389/fped.2022.911093
- 3.Quintero Sierra Y, Hernández Padrón C, Concepción Fernández Y. Leucemia mieloide aguda: influencia pronóstico de algunos biomarcadores y la respuesta terapéutica en los pacientes menores de 60 años. *Rev Cuba Hematol Immunol Hemoter* [Internet]. 2021 [citado el 19 de agosto de 2023];37(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892021000300006
- 4.Roswell Park. Leukemia survival rates [Internet]. New York: Roswell Park; 2020 [citado el 18 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.roswellpark.org/cancer/leukemia/survival-rates>
- 5.Lusky K. Close-up on abnormal monocyte morphology in peripheral blood smears [Internet]. Northfield: CAPTODAY; 2021 [citado el 7 de setiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.captodayonline.com/close-up-on-abnormal-monocyte-morphology-in-peripheral-blood-smears/?print=pdf>
- 6.Bain BJ. What is a promonocyte? *Am J Hematol*. 2013;88(10):919–919. doi:10.1002/ajh.23548
- 7.Rose G, Heidi RH, Kahwash SB. Is this a blast? An illustrated practical review on peripheral blood smear examination in the paediatric patient. *Malays J Pathol* [Internet]. 2020 [citado el 8 de setiembre de 2023];42(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342929/>
- 8.Sekar MD, Raj M, Manivannan P. Role of morphology in the diagnosis of acute leukemias: Systematic review. *Indian J Med Paediatr Oncol* [Internet]. 2023; doi:10.1055/s-0043-1764369
- 9.Ladines-Castro W, Barragán-Ibañez G, Luna-Pérez MA, Santoyo-Sánchez A, Collazo-Jaloma J, Mendoza-García E, et al. Morphology of leukaemias. *Rev médica Hosp Gen Méx*. 2016;79(2):107–13. doi:10.1016/j.hgmx.2015.06.007
- 10.Mishra S, Chhabra G, Padhi S, Mohapatra S, Panigrahi A, Sable MN, et al. Usefulness of leucocyte cell population data by sysmex XN1000 hematology analyzer in rapid identification of acute leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2022; 38(3):499–507. doi:10.1007/s12288-021-01488-9

SE PARTE DE NUESTRA REVISTA

Revista
bioanálisis

REVISTA
REVISTA
REVISTA
REVISTA
BIOANÁLISIS

