

Determinación por micrometría del tamaño de los blastos leucémicos más frecuentes

RESUMEN

Antecedentes: existe escasa información respecto del tamaño de las células malignas en las diferentes leucemias agudas, lo que puede ser de relevancia para explicar algunas características clínicas, como el síndrome de hiperviscosidad y los fenómenos trombóticos.

Objetivo: determinar el tamaño de los blastos en los tipos más frecuentes de las leucemias.

Material y método: estudio ambispectivo, observacional, en el que se examinaron frotis de médula ósea teñidos con la técnica de Wright de pacientes con diagnóstico, confirmado por citometría de flujo, de leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda y leucemia granulocítica crónica en fase blástica. Se incluyeron muestras de pacientes en etapa de diagnóstico, inducción a la remisión o en recaída. Se seleccionaron los casos con las características morfológicas más representativas de cada tipo de leucemia aguda. Se midió el tamaño de las células por medio de un microscopio equipado con programa de micrometría. Se analizó la muestra con estadística descriptiva, se obtuvo la mediana y sus rangos y se compararon los tamaños obtenidos con los reportados en la bibliografía.

Resultados: se determinó el tamaño de los blastos de 186 pacientes; 111 con leucemia linfoblástica aguda, 55 con leucemia mieloblástica aguda y 20 con leucemia granulocítica crónica en crisis blástica. Las medianas y límites del tamaño de las células malignas fueron: 11.3 μ (4.5-17.2), 11.2 μ (8.3-15.7) y 11.7 μ (6.6-15.0), respectivamente.

Conclusión: a pesar de su distinto origen celular y de las diferentes fases de la leucemia aguda, la mediana del tamaño de los blastos en los pacientes estudiados fue notablemente similar.

Palabras clave: blastos, micrometría, linfoblastos, mieloblastos, crisis blástica.

Micrometric determination of the most frequent leukemic blasts' size

ABSTRACT

Background: The morphology of malignant cells that proliferate in the different leukemias, including their size, is very heterogeneous; there is scarce specific information regarding the size of these cells, which can be of relevance to explain some clinical characteristics, like development of hyperviscosity syndrome and thrombotic events.

José Carlos Jaime-Pérez¹
Alejandra Celina Esparza-Sandoval¹
Alberto Vázquez-Mellado-De Larracochea¹
Norberto López-Serna²
Ruth Álvarez-Cantú²
Eduardo Vázquez-Garza¹
David Gómez-Almaguer¹

¹ Servicio de Hematología.

² Departamento de Medicina Interna, Departamento de Embriología.

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 20 de junio 2014

Aceptado: 19 de septiembre 2014

Correspondencia: Dr. José Carlos Jaime Pérez
Hospital Universitario Dr. José E González
Edificio Dr. Rodrigo Barragán, 2° piso
Av. Madero y Gonzalitos s/n
64460 Monterrey, Nuevo León, México
carjaime@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Jaime-Pérez JC, Esparza-Sandoval AC, Vázquez-Mellado-De Larracochea A, López-Serna N y col. Determinación por micrometría del tamaño de los blastos leucémicos más frecuentes. Rev Hematol Mex 2014;15:157-163.

Objective: To determine the size of leukemic blasts in the most frequent acute leukemias.

Material and method: An ambispective, observational study was done in which were stained with Wright's stain marrow smears of patients treated at the Hematology Service of the University Hospital Dr. Jose Eleuterio Gonzalez, Autonomous University of Nuevo Leon, Mexico, diagnosed with acute lymphoblastic leukemia, acute myeloblastic leukemia and chronic myelogenous leukemia in blastic phase. Lineage was established by flow cytometry. Clinical stages included diagnosis, induction therapy and relapse. Those with the most representative morphologic characteristics of each acute leukemia subtype were selected for micrometry measurement. Data were analyzed with descriptive statistics, obtaining median and range; size was compared with those found in the literature.

Results: Leukemic blasts of 186 patients were studied; 111 with acute lymphoblastic leukemia, 55 with acute myeloblastic leukemia and 20 with chronic myelogenous leukemia in blastic phase. The medians and ranges of the cells size were: 11.3 μ (4.5-17.2), 11.2 μ (8.3-15.7) and 11.7 μ (6.6-15.0), respectively.

Conclusion: Despite the different cell origin and clinical stage of the acute leukemias, the median size and its range was remarkably similar among the studied patients.

Key words: blasts, micrometry, lymphoblasts, myeloblasts, blastic crisis.

ANTECEDENTES

Los blastos son células inmaduras de la médula ósea que provienen de las células madre hematopoyéticas, son morfológicamente indistinguibles de éstas y conservan su actividad pluripotente, por lo que tienen la capacidad de dividirse en las estirpes linfoide y mieloide. En la médula ósea normal su porcentaje es igual o menor a 3%.¹ Normalmente, en sangre periférica se encuentran solamente células maduras, aunque en determinadas circunstancias fisiológicas y patológicas se pueden observar algunas células inmaduras, como eritroblastos en las anemias hemolíticas severas, o mielocitos y metamielocitos en las infecciones bacterianas graves; en ausencia de un proceso leucémico, linfoide o mieloide, en la sangre periférica no se encuentran blastos.

En el mundo se diagnostican alrededor de 240,000 casos nuevos de leucemia aguda en la infancia cada año, de los que 75% ocurre en países en desarrollo; la leucemia linfoblástica aguda es la más común en pacientes pediátricos y representa 76% de las leucemias en pacientes menores de 15 años y 30% de todos los cánceres en este grupo de edad.² La leucemia mieloblástica aguda es la leucemia aguda más frecuente en neonatos y explica 35% de todos los casos nuevos de leucemia de cualquier tipo, también es la más frecuente en los adultos, con 85% de los casos.³ La incidencia de la leucemia granulocítica crónica aumenta a medida que avanza la edad; alcanza un máximo a la edad de 53 años, los hombres se ven afectados más que las mujeres con proporción de 3:2 y en ocasiones también afecta a niños.⁴

Es probable que la existencia de blastos malignos de gran tamaño tenga un efecto considerable en las características del reologismo celular intravascular y, en teoría, pueden ser adicionales a los derivados del número de estas mismas células. Se ha documentado la formación de complejos heterotípicos potencialmente trombogénicos entre células mononucleares y plaquetas, lo que hace posible la formación de éstos entre plaquetas y células leucémicas.⁵ El tamaño de los blastos puede relacionarse con eventos trombóticos, aunque esto no está documentado. La mortalidad por cualquier evento trombótico asociado con cáncer es de 2 a 4% y el riesgo de recurrir es de 7 a 10% según el tipo de malignidad.⁶

Además de la conocida asociación entre los blastos de algunas malignidades hematológicas, notoriamente los de la leucemia promielocítica aguda, y la aparición de coagulación intravascular diseminada,⁷ si el número de blastos es suficientemente grande puede dar lugar a la aparición de leucostasia con datos del síndrome de hiperviscosidad;⁸ por tanto, es necesario considerar, además de su número, la relevancia que el tamaño de los blastos leucémicos puede tener porque, en teoría, si las células fueran de mayor tamaño, se requeriría menor número de ellas para provocar los datos clínicos de este síndrome, incluido el sangrado de mucosas y alteraciones visuales, neurológicas, cardiovasculares y renales, que aparecen cuando los valores normales de viscosidad sérica de 1.4-1.8 cp (centipoise, pascal-segundo) aumentan a 4-5 cp.⁹ Debido a la falta de información del tamaño de los blastos decidimos medir las células existentes en los diferentes tipos de leucemias agudas y en la leucemia granulocítica crónica en crisis blástica.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio ambispectivo, observacional, efectuado de enero de 2007 a diciembre de 2013, en el que se reclutaron para su posterior estudio 186 casos

de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que acudieron al Servicio de Hematología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Se seleccionaron los casos con la morfología más característica de cada estirpe, cuyo linaje se comprobó por citometría de flujo, para ejemplificar, por medio de imágenes representativas, las diferencias morfológicas celulares, a excepción de las leucemias mieloides eritroblástica y megacariocítica, debido a que no se reportaron casos de éstas durante el periodo del estudio. Se prepararon extensiones sanguíneas de la sangre periférica de voluntarios sanos para establecer la morfología y tamaño de los leucocitos normales.

Se seleccionaron frotis de la médula ósea de entre 186 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda y leucemia granulocítica crónica, teñidos con Wright y con datos de micrometría; en todos los casos el linaje se estableció por citometría de flujo con el equipo FACSCalibur, (Becton Dickinson, San José, California). Se revisó cada frotis de médula ósea seleccionado por un mismo observador experto en morfología y se registró el diagnóstico. En cada caso se observó una cantidad de al menos 200 células y entre éstas se seleccionaron cinco blastos para su medición, incluidos los tamaños observados mínimos y máximos. Se midió el diámetro en micras con un microscopio de luz AxioStar plus (Karl Zeiss, Alemania) con el programa AxioVision Rel. 8 en la función de "measure" calibrada en micras. El objetivo utilizado fue de 100X.

Se integró una base de datos en el programa SPSS versión 20, se realizó estadística descriptiva que incluyó la mediana y los límites de los blastos de cada grupo de leucemia y su tamaño se comparó con los datos referidos en la bibliografía.

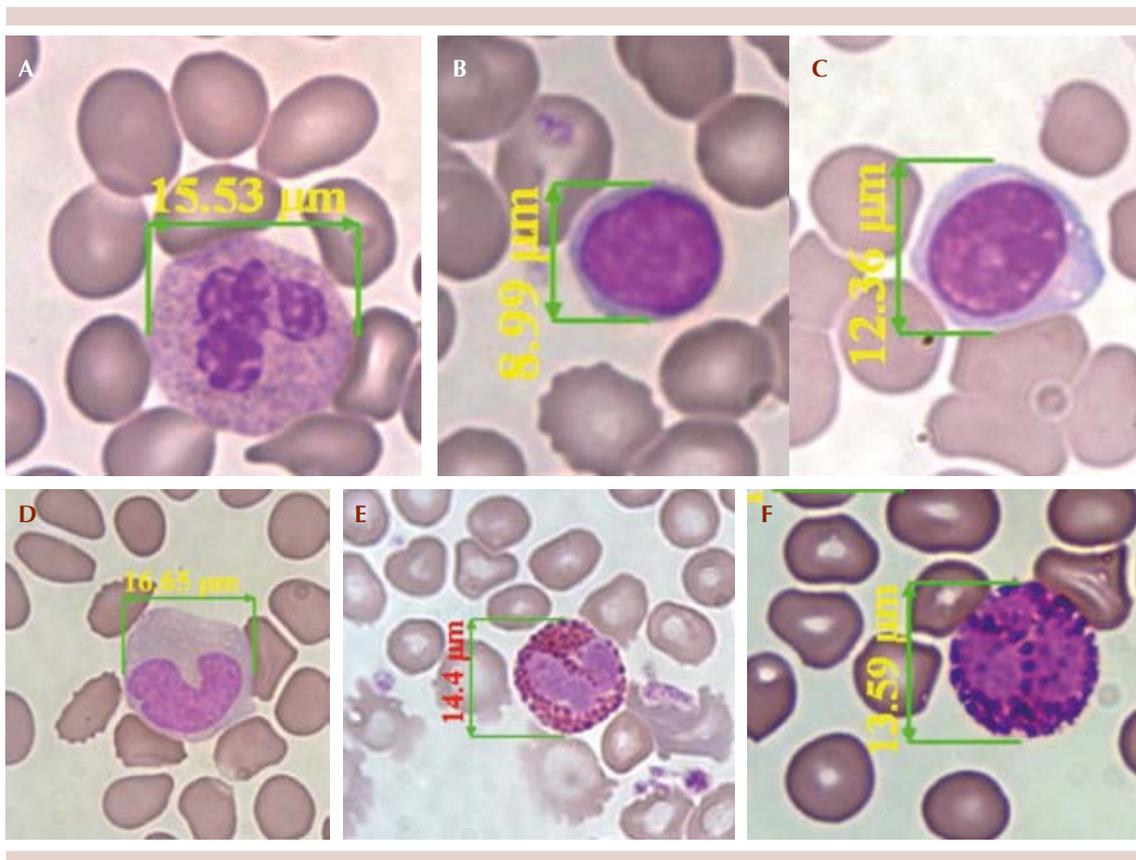


Figura 1. Tamaño de los leucocitos normales. **A.** Neutrófilo, núcleo multilobulado, citoplasma granular. **B.** Linfocito, se describen dos variedades de tamaño, el pequeño se distingue por tener muy poco citoplasma, casi toda la célula es ocupada por el núcleo de consistencia homogénea; en cambio, el de mayor tamaño (B) tiene más citoplasma que el primero y es también de apariencia homogénea. **C.** Monocito, célula grande y citoplasma con aspecto de vidrio despolido. **D.** Neutrófilo en banda, con núcleo en forma de riñón. **E.** Eosinófilo, núcleo bilobulado, citoplasma con gránulos azurófilos. **F.** Basófilo, núcleo bilobulado, citoplasma con gránulos basófilos hiperteñidos de gran tamaño.

RESULTADOS

Se estudiaron los reportes de morfología, citometría de flujo y micrometría de los blastos de la médula ósea de 186 pacientes; de ellos, 111 tenían leucemia linfoblástica aguda, 55 leucemia mieloblástica aguda y 20 leucemia granulocítica crónica en crisis blástica. El tamaño de las células inmaduras en los casos seleccionados como representativos fue de 11.3 µ (límites: 4.5-17.2), 11.2 µ (límites: 8.3-15.7) y 11.7 µ (límites: 6.6-15.0), respectivamente (Cuadro 1).

Durante el periodo del estudio no se encontraron casos de eritroleucemia (M6) ni de leucemia aguda megacarioblástica (M7), por lo que no se incluyeron en este reporte.

DISCUSIÓN

Existe muy escasa información acerca del tamaño de los blastos en las leucemias agudas, éste podría ser de importancia para explicar fenómenos como el síndrome de hiperviscosidad por leucostasia,⁸ que puede manifestarse más

Cuadro 1. Tamaño de los diferentes blastos leucémicos, en micras, en casos representativos seleccionados de entre 187 pacientes con leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda y leucemia granulocítica crónica en crisis blástica

Tipo de leucemia (número de casos)	Mediana en micras	Límites en micras
Leucemia linfoblástica aguda (111)	11.3	6.7-41.3*
Leucemia mieloblástica aguda (55)	11.2	8.3-17.9
Leucemia granulocítica crónica (20)	11.7	6.6-15

*Este valor máximo correspondió al único caso de leucemia linfoblástica aguda que se estudió.

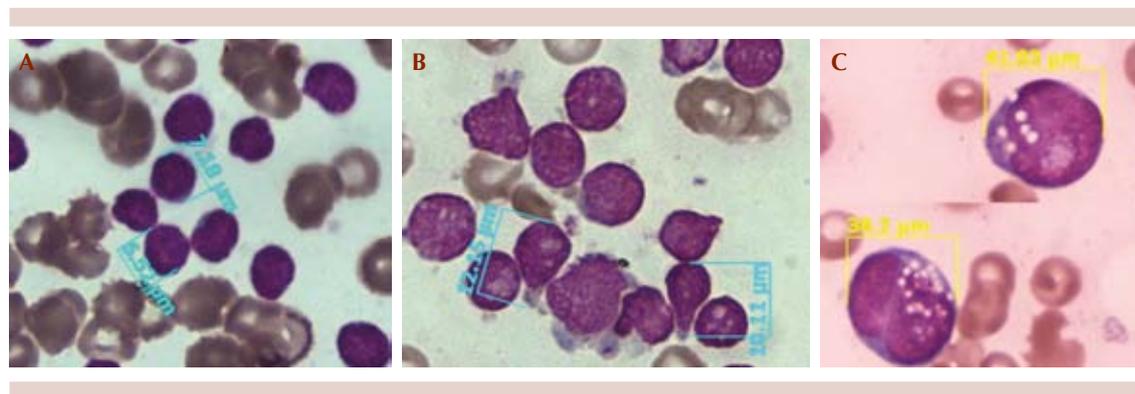


Figura 2. Variantes morfológicas de leucemia linfoblástica aguda y su tamaño determinado por micrometría. **A.** L1, más de 70% son blastos pequeños, de tamaño homogéneo, con cromatina densa, nucléolos ausentes y escaso citoplasma. **B.** L2, más de 30% de mayor tamaño que las L1, heterogéneas en su tamaño, con nucléolos presentes y mayor cantidad de citoplasma, en este caso se observan algunas células en espejo de mano. **C.** L3, células grandes con vacuolas en el núcleo y el citoplasma con nucléolos prominentes.

fácilmente en presencia de números elevados de células, sobre todo si son de gran tamaño, así como el sangrado que puede agravarse en presencia de trombocitopenia y un reologismo alterado dependiente de las dimensiones y características funcionales de las células leucémicas. Además, el tamaño de estas células puede relacionarse con eventos trombóticos ocasionalmente observados en la leucemia aguda.¹⁰

Después de una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos, no encontramos información respecto del tamaño de los blastos en las leucemias agudas, con excepción de un texto de morfología hematológica en el que se describe la morfometría de algunos blastos para comparar entre leucemias mieloblásticas

y linfoblásticas; de las primeras únicamente se incluyeron leucemia mieloblástica aguda (M1 y M2) y de las segundas se incluyó la leucemia linfoblástica aguda (L1).¹¹ De manera interesante, encontramos que en estudios efectuados durante el decenio de 1970 se intentó establecer una relación entre el tamaño de los blastos y la duración de la primera remisión, particularmente en el caso de leucemia linfoblástica aguda, sin demostrar esa correlación.¹² En este trabajo no intentamos estudiar una correlación clínica. No se encontró una diferencia significativa de tamaño entre los blastos en la médula ósea de pacientes con leucemias agudas o con leucemia granulocítica crónica en crisis blástica. El tamaño de los linfoblastos no leucémicos fue de 8 a 12 μ ,¹³ lo que resultó muy similar al de los linfoblastos en pacientes con leucemia

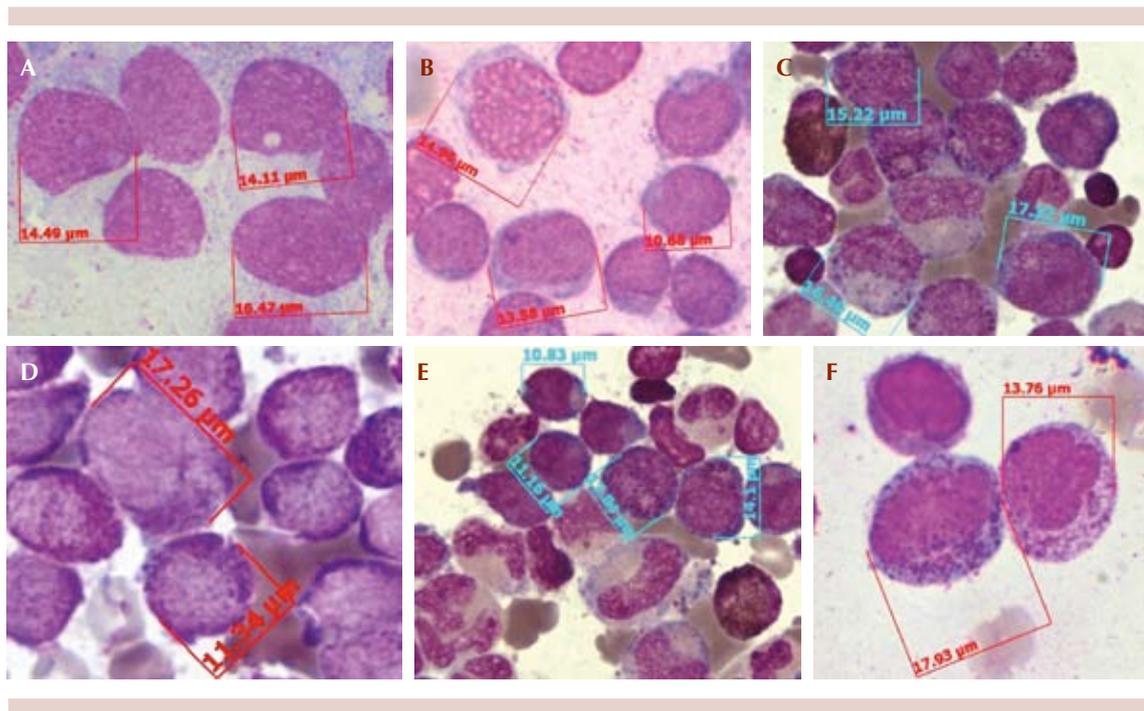


Figura 3. Variantes morfológicas de leucemia mieloblástica aguda y su tamaño determinado por micrometría. **A.** M0, $\geq 20\%$ mieloblastos, sin diferenciación. **B.** M1, $\geq 90\%$ de las células son mieloblastos. **C.** M2, 20-89% de las células no eritroides son mieloblastos, pueden observarse cuerpos de Auer ocasionales, maduración a promielocitos en más de 10%. **D.** M3, promieloblastos con gránulos azurófilos, se observan múltiples cuerpos de Auer. **E.** M4, blastos con maduración, más de 20% son monoblastos. **F.** M5, $\geq 80\%$ son monoblastos.

linfoblástica aguda, que tuvieron una mediana de 11.3 μ ; asimismo, los mieloblastos normales varían considerablemente de tamaño debido a su proceso de crecimiento y división entre 10 y 20 μ ;¹⁴ en los pacientes con leucemia mieloblástica aguda la mediana fue de 11.2 μ . Los pacientes con leucemia granulocítica crónica en fase blástica exhibieron una progenie mieloide en todos los casos y se documentó un tamaño de 11.7 μ .

CONCLUSIONES

La mediana del tamaño de los blastos en las diferentes leucemias fue muy similar a la de los leucocitos en sangre periférica, aunque hubo una variación considerable, reflejada en la amplitud del intervalo observado. Aunque el efecto del nú-

mero de blastos circulantes y sus repercusiones clínicas están claramente documentados,¹⁵ no se ha analizado el papel de su tamaño en la producción de eventos trombóticos y hemorrágicos, así como la influencia del mismo en la aparición de datos clínicos del síndrome de hiperviscosidad en las leucemias agudas.

REFERENCIAS

1. Ryan DH. Examination of the marrow. In: Williams Hematology. Kipps TJ, Lichtman MA, Beutler E, Seligsohn U, Prchal JT, editors. McGraw Hill, 2006;25.
2. Whitlock A. Acute lymphoblastic leukemia in children. In: Wintrobe's clinical hematology. Greer JP, Glader B, List FA, Means RI, et al, editors. Nueva York: Lippincott Williams and Wilkins, 2013;2143-2168.
3. Liesveld JL. Acute myelogenous leukemia. In: Williams Hematology. Kaushansky K, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Prchal JT, editors. Nueva York: McGraw-Hill, 2010;1277-1330.

4. Reichard KK, Larson RS, Rabinowitz I. Chronic myeloid leukemia. In: Wintrobe's clinical hematology. Greer JP, Means Jr RT, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009;12:2006-2030.
5. Jaime-Perez JC, Gomez-Almaguer D. The complex nature of the prothrombotic state in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Haematologica* 2003;88:25.
6. Zia AN, Chitlur M. Management of thrombotic complications in acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Pediatr* 2013;80:853-862.
7. Tallman MS, Kwaan HC. Intravascular clotting activation and bleeding in patients with hematologic malignancies. *Rev Clin Exp Hematol* 2004;8:1.
8. Algharras AA, et al. Leukostasis in an adult with AML presenting as multiple high attenuation brain masses on CT. *J Clin Diagn Res* 2013;7:3020-3022.
9. Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood* 2012;119:2205-2208.
10. Colombo R, Gallipoli P, Castelli R. Thrombosis and hemostatic abnormalities in hematological malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;2152-2650.
11. Rajesh L, et al. Image morphometry of acute leukemias. Comparison between lymphoid and myeloid subtypes. *Anal Quant Cytol Histol* 2004;26:57-60.
12. Wagner VM, Baehner RL. Lack of correlation between blast cell size and length of first remission in acute lymphocytic leukemia in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1977;3:373-377.
13. Greer JP, Forester J, Means Jr RT. Lymphocytes and lymphatic organs. In: Wintrobe's clinical hematology. Pine JW, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009;301.
14. Greer JP, Forester J, Means Jr RT. Neutrophilic Leukocytes. In: Wintrobe's clinical hematology. JWP Jr, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2009;175.
15. Jain R, Bansal D, Marwaha RK. Hyperleukocytosis: emergency management. *Indian J Pediatr* 2013;80:144-148.