

LEUCEMIA AGUDA CON HALLAZGOS ATÍPICOS: ¿QUÉ SE ESCONDE MÁS ALLÁ?

Autora: Estela Mestre Ferrández - R3 Pediatría

Tutora: Laura Ureña Horno - Oncología Infantil

Índice

1

CASO CLÍNICO

2

LEUCEMIA AGUDA

3

CASO CLÍNICO

4

SD DE LI-FRAUMENI

5

CASO CLÍNICO

6

MENSAJES PARA CASA

7

BIBLIOGRAFÍA

Caso clínico

Adolescente de 13 años derivado del centro de salud para completar estudio por **sospecha de síndrome linfoproliferativo**

- **Dolores musculares y óseos** de 3 meses de evolución que cambiaban de localización
- **Ascenso febril** aislado hacía 1 mes y 24 horas previas a consultar
- Consulta en su CS donde realizan **AS** en la que destaca **trombopenia** ($78 \times 10^3 / \mu\text{L}$), LDH de **929 U/L**, hiperuricemia **8,5 mg/dl** y se observa un **10% de blastos** en sangre periférica por lo que le derivan



Caso clínico

Adolescente de 13 años derivado del centro de salud para completar estudio por **sospecha de síndrome linfoproliferativo**

- **Dolores musculares y óseos** de 3 meses de evolución que cambiaban de localización
- **Ascenso febril** aislado hacía 1 mes y 24 horas previas a consultar
- Consulta en su CS donde realizan **AS** en la que destaca **trombopenia** ($78 \times 10^3 / \mu\text{L}$), LDH de **929 U/L**, hiperuricemia **8,5 mg/dl** y se observa un **10% de blastos** en sangre periférica por lo que le derivan

Antecedentes personales: sin interés

Antecedentes familiares: hermano de 18 años afecto de Linfoma de Burkitt a los 5 años, actualmente en remisión



Caso clínico



Exploración física:

Palidez cutánea y hepatomegalia de 2 traveses

Múltiples nevus verrucosos en abdomen y espalda

Pruebas complementarias:

- AS: Plaquetas $53 \times 10^3 / \mu\text{L}$, ácido úrico 7,2 mg/dl, PCR 32, 25 mg/dL, LDH 936 U/L
- Sangre periférica: se objetivan 35% de blastos
- Rx de tórax: sin hallazgos
- ECO abdominal: hepatoesplenomegalias homogéneas
- Citometría de flujo (sangre): leucemia aguda linfoblástica pre-B



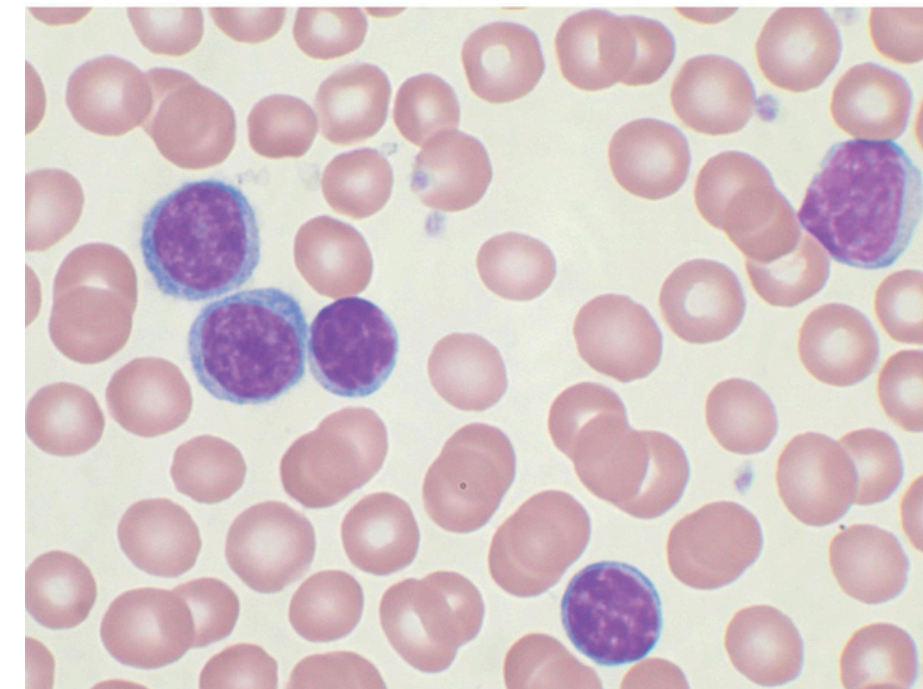
Ingresa a cargo de ONI

Leucemia aguda

- **Cancer infantil** más frecuente
- **Proliferación clonal** de células inmaduras (**blastos**) en la **médula ósea**, sustituyendo de forma progresiva el tejido hematopoyético normal

Leucemia **linfoblástica** aguda (75-85%)

Leucemia **mieloide** aguda (15-20%)



Leucemia aguda

CLÍNICA

- **Inespecífica**

- Sd anémico (astenia, palidez cutaneomucosa...)
- Trombocitopenia (petequias, equimosis, sangrados mucosos...)
- Fiebre
- Dolor osteoarticular
- Organomegalias/Linfadenopatías

Leucemia aguda

DIAGNÓSTICO

- **Morfología y citología de médula osea**
- **Citometría de flujo/inmunofenotipo** (estirpe y subtipos)
- **Estudios citogenéticos y moleculares** → Pronóstico y asignación terapéutica de riesgo
 - Biología molecular
 - FISH
 - Cariotipo
 - NGS o Mapeo genómico

>20% de blastos por citología en el aspirado de médula ósea



Leucemia aguda

TRATAMIENTO

Protocolo **SEHOP-PETHEMA 2013**



Protocolo **ALL TOGETHER**

Leucemia aguda

Tabla II. Alteraciones genéticas en leucemia pediátrica, prevalencia de los subgrupos en cada categoría, pronóstico y posibles dianas terapéuticas^(4,8-10)

Alteración genética	Frecuencia	Pronóstico	Tratamiento potencial
LAL B			
Elevada hiperdiploidia (cromosomas > 50)	25-30%	Bueno	Reducción de intensidad de quimioterapia adaptada a la EMR
t(12;21) (p13;q22), <i>ETV6-RUNX1</i>	25%	Bueno	Reducción de intensidad de quimioterapia adaptada a la EMR
Ph-Like (<i>CRFL2, JAK2, ABL, EPOR</i>)	15%	Malo	Inhibidores ABL1, JAK, PI3K y BCL2
Delección <i>IKZF1</i> plus (+delec. <i>PAX5, CDNK2A/B</i> sin delección de <i>ERG</i>)	6%	Malo, especialmente, si mala respuesta a inducción	Inhibidores FAK
Reordenamiento <i>ZNF384</i>	6%	Bueno/intermedio	Inhibidores FLT3
Reordenamientos de <i>KMT2a (MLL)</i>	5% (80% en lactantes)	Malo, especialmente el reordenamiento con <i>AFF1</i>	Protocolo específico si lactantes. Agentes hipometilantes, inhibidores de: FLT3, DOT1L, menin, proteosomas y HDAC
Reordenamientos de <i>DUX4</i>	5%	Bueno, según con qué gen se reordena	
t(1;19) (q23;p13), <i>TCF3-PBX1</i>	4%	Bueno-intermedio	
iAmp21	3%	Malo, si no se aplica tratamiento intensivo	Intensificación de tratamiento, inhibidores de JAK2 y RAS
t(9;22) (q34;q11.2), <i>BCR-ABL1, Philadelphia</i> y Ph	3%	Malo, aunque ha mejorado con ITK	El tratamiento ha de llevar ITK. Otras dianas: inhibidores de ABL1, FAK, BCL2 y retinoides
<i>PAX5 PBOR</i>	2%	Intermedio / malo	
<i>PAX5 alt</i>	1-5%	Intermedio	
Reordenamientos de <i>MEF2D</i>	1-4%	Intermedio/ malo, según con qué gen se reordena	Inhibidores HDAC y bortezomib
<i>ETV6-RUNX1-like</i>	1-4%	Pendiente de mayor evidencia, ¿bueno?	
Reordenamiento de <i>NUTM1</i>	1-2%	Bueno	Inhibidores de: HDAC y bromodomain
Reordenamiento <i>BCL2/ MYC</i>		Malo	
<i>IKZF1 N159Y</i>	1%	Desconocido	
t(17;19) (q22;p13) <i>TCF3-HLF</i>	1%	Malo	Inhibidores de BCL2
Hipodiploidia	1%	Malo	Inhibidores de BCL2
t(5;14) (q31.1;q32.3); <i>IL3-IGH</i>	<1%	Pocos casos, discutible si peor pronóstico	
LAL T*			
<i>TAL1</i> disregulación	33%	Intermedio	Inhibidores de PI3K y BCL2. Nelarabina
<i>TLX3</i> disregulación	16%	Intermedio/ malo	Inhibidores de BCL2. Nelarabina
<i>HOX A</i> disregulación	13%	Bueno	Inhibidores de JAK y BCL2. Nelarabina
<i>TLX1</i> disregulación	10%	Bueno	Inhibidores de BCL2. Nelarabina
<i>Early T-cell precursor ALL</i>	10%	Malo	Inhibidores de JAK y BCL2
<i>LMO2/LYL1</i> disregulación	7%	Malo	Inhibidores de JAK y BCL2. Nelarabina
<i>NKX2-1</i> disregulación	5%	Bueno	Inhibidores de BCL2. Nelarabina
<i>NUP214-ABL1</i> con amplificación del 9q34		Neutro	Inhibidores de ABL1 y BCL2. Nelarabina

Tabla II. Alteraciones genéticas en leucemia pediátrica, prevalencia de los subgrupos en cada categoría, pronóstico y posibles dianas terapéuticas (continuación)

Alteración genética	Frecuencia	Pronóstico	Tratamiento potencial
LAM			
t(7;12) <i>MNX-ETV6</i>	>30% (en pacientes <2 años edad)	Desfavorable, SG 10-24%	
Reordenamientos de 11q23 (<i>KMT2A</i>)	20%	Depende del partner de fusión	
		Favorable en t(1;11), SLE 90%. Desfavorable en t(6;11), SLE 10%	
Mutaciones en <i>FLT3/ITD</i>	10-20%	Desfavorable, SG 30-40%	Inhibidores de FLT3
t(8;21) <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	10-12%	Favorable, SG 80-90%	
t(8;16)	10%	Incierto. Casos de remisión espontánea en lactantes <1 mes edad	
t(5;11) <i>NUP98-NSD1</i>	10%	Desfavorable, SLE 10%	
inv(16) <i>CBFB-MYH11</i>	10%	Favorable, SG 85%	
Mutaciones en <i>NPM1</i>	8-10%	Favorable, SG 85%.	
		Por determinar cuándo coexiste con mutaciones en <i>FLT3</i> ITD, parece que favorable cuando coexiste <i>FLT3</i> ITD, con baja relación alélica (<0,5) con <i>NPM1</i>	
Mutaciones en <i>FLT3/TKD</i>	7%	Sin significado pronóstico en LAM pediátrica	
t(15;17) <i>PML-RARA</i>	6-10%	Favorable, SG 80-90%	
Mutaciones en <i>CEBPA</i>	5-10%	Favorable, SG 80% para dobles mutaciones	
		Desconocido en mutaciones de un alelo	
Mutaciones en <i>KIT</i>	<5%	Puede afectar negativamente a la respuesta al tratamiento	Inhibidor de KIT (dasatinib)
Monosomía 7	2-4%	Desfavorable, SG 30-40%	
Monosomía 5, del (5q)			
inv(16) (p13.3q24.3) <i>CBFA2T3-GLIS2</i>	2% (pacientes <3 años edad)	Desfavorable, SLE 27%	
t(1;22)	<1% (pacientes menores 1 año edad)	Incierto	
t(6;9) <i>DEK-NUP214</i>	<1%	Desfavorable, SG 20%	

*En LAL T, a diferencia de la LAL B, no se ha consensuado una clasificación genética con implicaciones pronósticas o terapéuticas. El pronóstico que aquí se describe se basa en la supervivencia registrada en el estudio TARGET⁽⁹⁾

EMR: enfermedad mínima residual; HDAC: histona deacetilasa; ITD: internal tandem duplication; ITK: Inhibidores de tirosina quinasa; LAL: leucemia aguda linfoblástica; LAM: leucemia aguda mieloblástica; Ph: Philadelphia; SG: supervivencia general; SLE: supervivencia libre de evento; TKD: tyrosine kinase domain; TR: translocación recurrente según los criterios de la OMS.

- Estratificación del riesgo más precisa
- Identificación de nuevas dianas terapéuticas
- Optimizar eficacia terapéutica y reducir toxicidad innecesaria

Leucemia aguda

Protocolo ALL TOGETHER

- **Disminuir la toxicidad del tratamiento**
 - Identificar pacientes de bajo riesgo que pueden recibir menos quimioterapia
 - Reducir secuelas tardías
- **Mejorar la supervivencia libre de recaída y la supervivencia global**
 - Mejor estratificación del riesgo (clínica, genética y enfermedad mínima residual)
 - Nuevas terapias dirigidas que podrían sustituir a tratamientos convencionales más tóxicos

Leucemia aguda

Protocolo ALL TOGETHER

ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL → Uso de la PCR clon-específica



- Técnica más **sensible**
- Para el desarrollo de los linfocitos, los genes de las inmunoglobulinas (Ig) y los receptores de las células T (TCR) sufren **reordenamientos únicos**
- Cuando aparece una LLA, las células leucémicas comparten los **mismos reordenamientos**
- Se obtiene una **muestra de médula ósea**, se identifican los **reordenamientos específicos** y durante el tratamiento mediante una **PCR cuantitativa** se busca esa misma secuencia clonespecífica

Caso clínico



Ingresa a cargo de ONI

- **Cefalea** intermitente en zona occipital
- **Edema palpebral** bilateral



RM cerebral + exploración OFT

Caso clínico

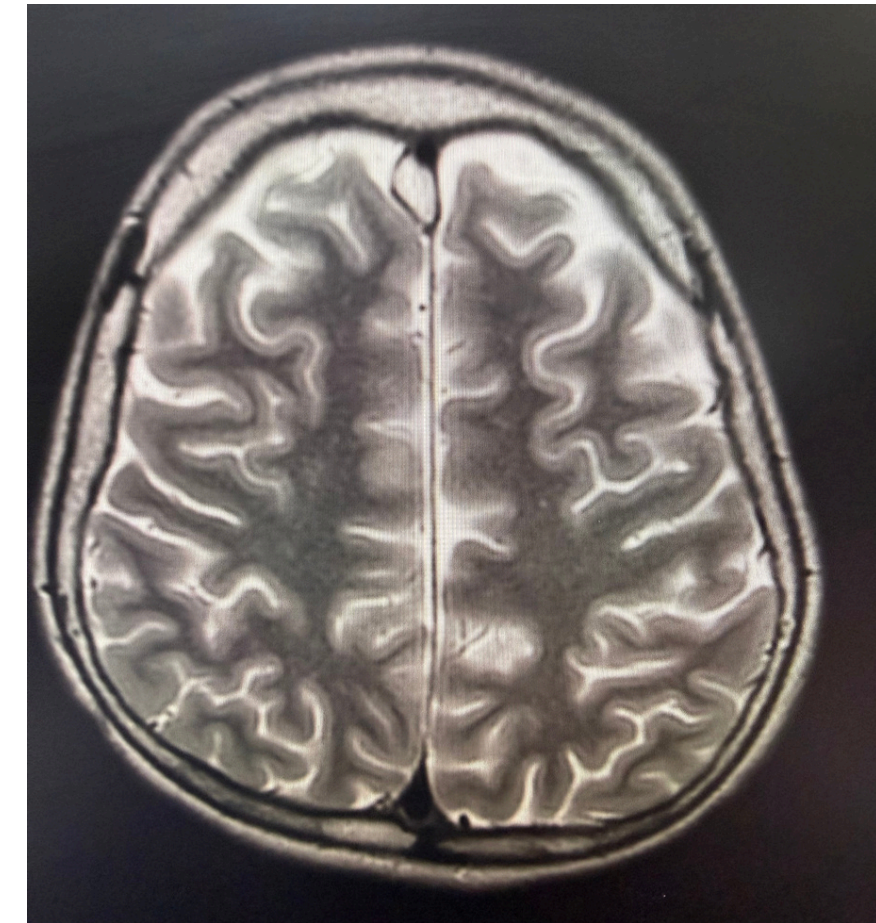
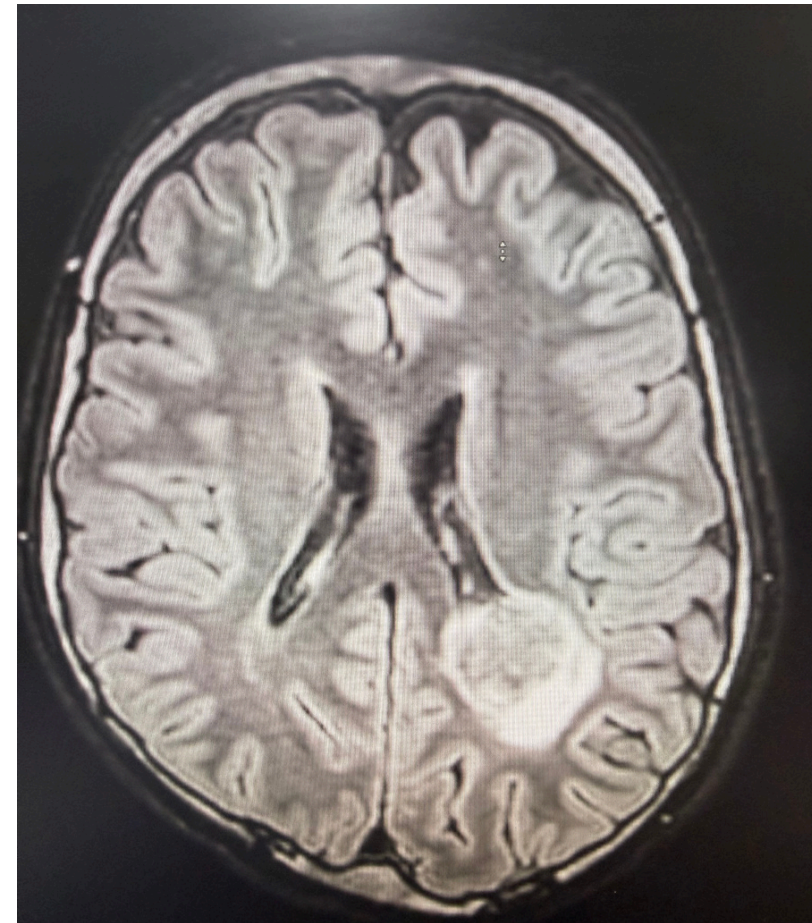
Exploración OFT



RM cerebral

2 lesiones sólidas hipercaptantes a nivel intracraneal

- Plexo coroideo izquierdo
- Espacio extraaxial a nivel parasagital derecho



Sarcoma granulocítico vs Carcinoma de plexos

Caso clínico

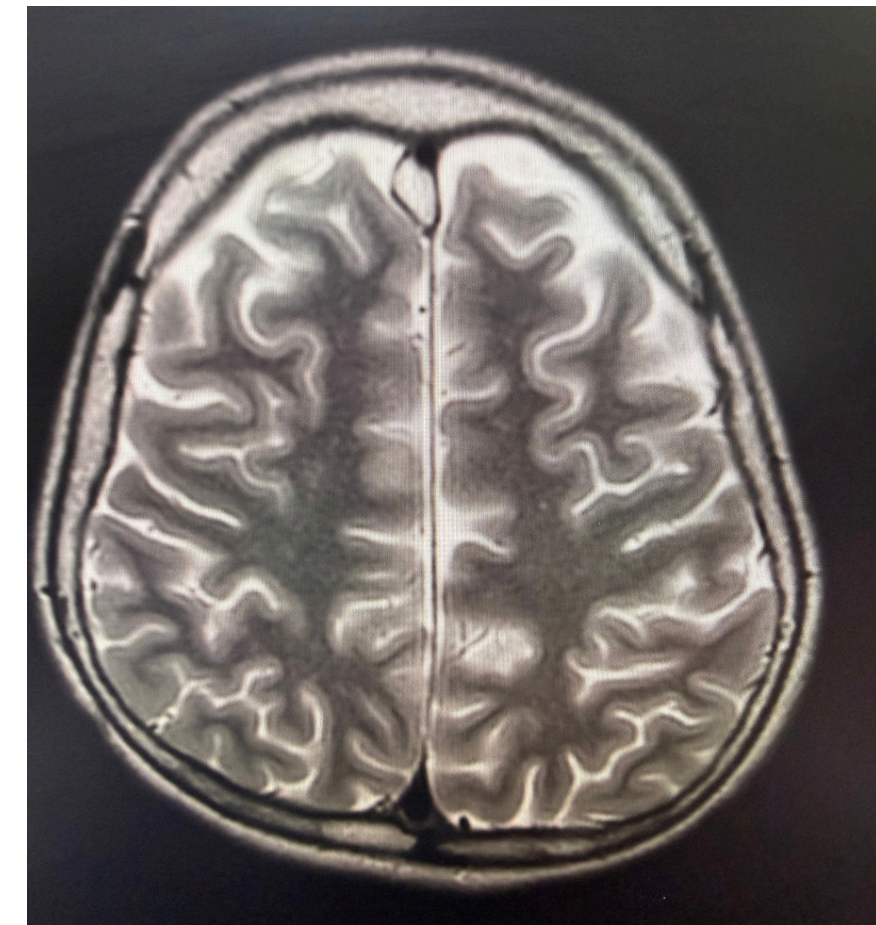
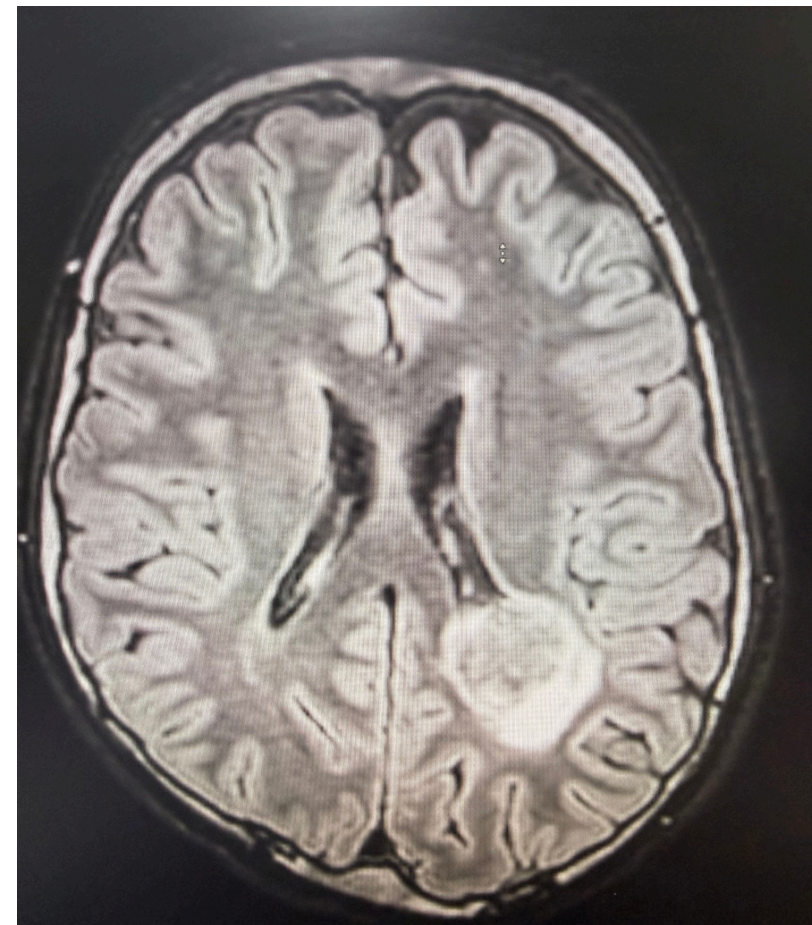
Exploración OFT ✓

RM cerebral

Se repite RM **6 semanas post tratamiento**, sin cambios

2 lesiones sólidas hipercaptantes a nivel intracraneal

- Plexo coroideo izquierdo
- Espacio extraaxial a nivel parasagital derecho



Sarcoma granulocítico vs Carcinoma de plexos

Caso clínico

¿Podría ser un síndrome de predisposición al cáncer?

Caso clínico

¿Podría ser un síndrome de predisposición al cáncer?

- Neoplasias de inicio precoz
- Tumores múltiples primarios
- Antecedentes familiares sugestivos
- Existencia de anomalías congénitas, rasgos dismórficos, síndromes de sobrecrecimiento u otras manifestaciones fenotípicas compatibles

Caso clínico

Adolescente de 13 años derivado del centro de salud para completar estudio por **sospecha de síndrome linfoproliferativo**

- **Dolores musculares y óseos** de 3 meses de evolución que cambiaban de localización
- **Ascenso febril** aislado hacía 1 mes y 24 horas previas a consultar
- Consulta en su CS donde realizan **AS** en la que destaca **trombopenia** ($78 \times 10^3 / \mu\text{L}$), LDH de **929 U/L**, hiperuricemia **8,5 mg/dl** y se observa un **10% de blastos** en sangre periférica por lo que le derivan



Antecedentes personales: sin interés

Antecedentes familiares: hermano de 18 años afecto de Linfoma de Burkitt a los 5 años, actualmente en remisión

Caso clínico

¿Podría ser un síndrome de predisposición al cáncer?

- Neoplasias de inicio precoz
- **Tumores múltiples primarios**
- **Antecedentes familiares sugestivos**
- Existencia de anomalías congénitas, rasgos dismórficos, síndromes de sobrecrecimiento u otras manifestaciones fenotípicas compatibles

Caso clínico

Pruebas genéticas para estratificar riesgo

Alteración	Resultado	Alteración	Resultado	Alteración	Resultado	Alteración	Resultado
Hiperdiploidía	No detectado	<i>BCR::ABL1</i>	No detectado	<i>iAMP21</i>	No detectado	<i>BTG1^{del}</i>	No detectado
Hipodiploidía	No detectado	<i>BCR::ABL-like</i>	No detectado	<i>HLFr</i>	No detectado	<i>CDKN2A/B^{del}</i>	No detectado
Hipodiploidía baja	DETECTADO	<i>ETV6::RUNX1</i>	No detectado	<i>NUTM1r</i>	No detectado	<i>EBF1^{del}</i>	No detectado
<i>TCE3::PBX1</i>	No detectado	<i>ETV6::RUNX1-like</i>	No detectado	<i>CDX2/UBTF</i>	No detectado	<i>ETV6^{del}</i>	No detectado
<i>IGH::IL3</i>	No detectado	<i>KMT2Ar</i>	No detectado	<i>IKZF1 N159Y</i>	No detectado	<i>IKZF1^{del}</i>	No detectado
<i>BCL2/MYCr</i>	No detectado	<i>KMT2Ar-like</i>	No detectado	<i>PAX5 P80R</i>	No detectado	<i>PAX5^{del}</i>	No detectado
<i>DUX4r</i>	No detectado	<i>ZNF384(362)r</i>	No detectado	<i>PAX5alt</i>	No detectado	<i>RB1^{del}</i>	No detectado
<i>MEF2Dr</i>	No detectado	<i>ZNF384-like</i>	No detectado	<i>ZEB2/CEBP</i>	No detectado	<i>PAR1^{del}</i>	No detectado

- Peor evolución de la enfermedad
- Escasa respuesta a poliquimioterapia
- Se asocia con frecuencia a la **mutación p53**

Caso clínico

Pruebas genéticas para estratificar riesgo

Alteración	Resultado	Alteración	Resultado	Alteración	Resultado	Alteración	Resultado
Hiperdiploidía	No detectado	<i>BCR::ABL1</i>	No detectado	<i>iAMP21</i>	No detectado	<i>BTG1^{del}</i>	No detectado
Hipodiploidía	No detectado	<i>BCR::ABL-like</i>	No detectado	<i>HLFr</i>	No detectado	<i>CDKN2A/B^{del}</i>	No detectado
Hipodiploidía baja	DETECTADO	<i>ETV6::RUNX1</i>	No detectado	<i>NUTM1r</i>	No detectado	<i>EBF1^{del}</i>	No detectado
<i>TCE3::PBX1</i>	No detectado	<i>ETV6::RUNX1-like</i>	No detectado	<i>CDX2/UBTF</i>	No detectado	<i>ETV6^{del}</i>	No detectado
<i>IGH::IL3</i>	No detectado	<i>KMT2Ar</i>	No detectado	<i>IKZF1 N159Y</i>	No detectado	<i>IKZF1^{del}</i>	No detectado
<i>BCL2/MYCr</i>	No detectado	<i>KMT2Ar-like</i>	No detectado	<i>PAX5 P80R</i>	No detectado	<i>PAX5^{del}</i>	No detectado
<i>DUX4r</i>	No detectado	<i>ZNF384(362)r</i>	No detectado	<i>PAX5alt</i>	No detectado	<i>RB1^{del}</i>	No detectado
<i>MEF2Dr</i>	No detectado	<i>ZNF384-like</i>	No detectado	<i>ZEB2/CEBP</i>	No detectado	<i>PAR1^{del}</i>	No detectado

- Peor evolución de la enfermedad
- Escasa respuesta a poliquimioterapia
- Se asocia con frecuencia a la **mutación p53**

→ Se detecta variable patogénica en **TP53** → **Riesgo genético desfavorable**

Caso clínico

¿Y qué significa tener el TP53 mutado?

- **TP53** es un gen supresor de tumores
- La **proteína p53**
 - Impide completar a la célula el ciclo celular si su ADN no está correctamente replicado → **inhibe la división celular**
 - Activa mecanismos de **reparación genética**
 - Induce **apoptosis** si el daño es irreparable
- Si está mutada, mayor capacidad de las células a adquirir transformación tumoral
- Gen más habitualmente mutado en células tumorales → **mutación somática**
- Cuando la mutación se encuentra en **línea germinal** → **Sd de Li Fraumeni**

Caso clínico

Nuestro paciente → Se **confirmó** mutación en **línea germinal** → **Sd de Li Fraumeni**

Sd de Li Fraumeni

- Entidad rara de **predisposición genética** al cáncer
- **Herencia autosómica dominante**, aunque un 20% mutaciones “de novo”

Diagnóstico

- Historia **personal y familiar** de cáncer
- Confirmación con **TP53 mutado** en línea **germinal**

Predisposición

- Sarcomas de tejido blando
- Osteosarcoma
- Cáncer de mama (mujeres premenopáusicas)
- Leucemia aguda
- Tumores cerebrales (carcinoma de plexos coroideos, glioblastoma y meduloblastoma)
- Otros (melanoma, estómago, colon, esófago, tumores gonadales)

Sd de Li Fraumeni

Tumor site	Count (%) n = 2591
Breast	815 (31.46%)
Soft tissues	315 (12.16%)
Brain	289 (11.15%)
Adrenal gland	247 (9.53%)
Bones	241 (9.3%)
Hematological	108 (4.17%)
Colorectum	73 (2.82%)
Lung	72 (2.78%)
Skin	60 (2.32%)
Ovary	49 (1.89%)
Stomach	30 (1.16%)
Kidney	23 (0.89%)
Prostate	12 (0.46%)
Testis	10 (0.39%)
Liver	8 (0.31%)
Head and neck	8 (0.31%)
Esophagus	3 (0.12%)
Larynx	3 (0.12%)
Bladder	2 (0.08%)
Others	223 (8.61%)

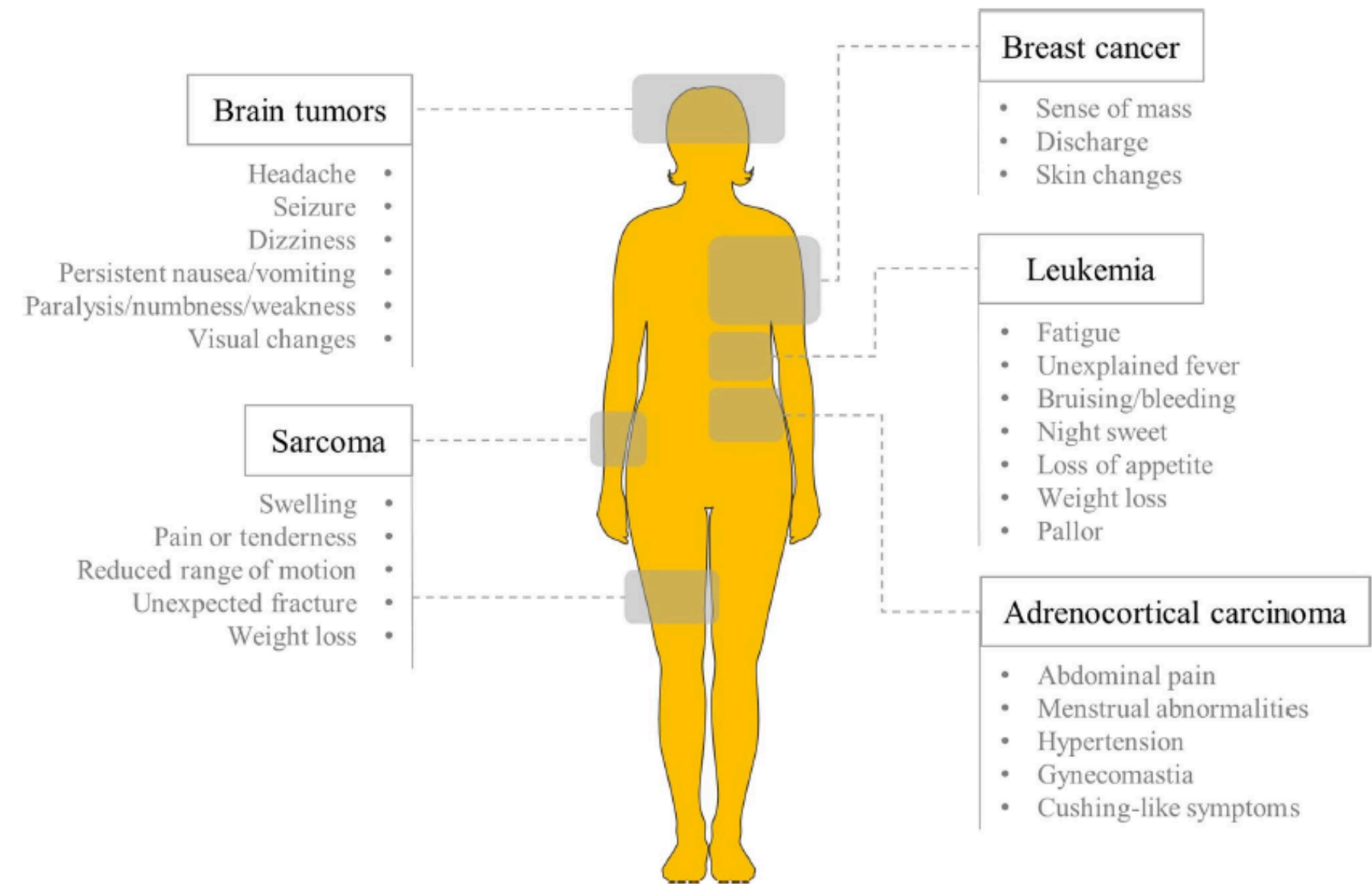


Fig. 4 The most common malignancies of Li-Fraumeni syndrome, along with their most common clinical presentations

Hosseini MS. Current insights and future directions of Li-Fraumeni syndrome. *Discov Oncol.* 2024;15:561.

Sd de Li Fraumeni

Seguimiento

CRIBAJE FAMILIAR

NIÑOS

- Exploración física cada 4-6 meses
- Analítica completa de sangre y orina cada 4-6 meses
- Ecografía abdominal cada 3-6 meses
- RM cerebral anual
- RM corporal anual

ADOLESCENTES – ADULTOS

- Exploración física cada 6 meses
- RM cerebral anual
- RM corporal anual
- Mujeres: desde los 20 años exploración de mamas anual + RM mamas anual
- Estaría recomendada la mastectomía bilateral para reducir el riesgo

Sd de Li Fraumeni



Precaución



Mayor susceptibilidad a desarrollar **segundos tumores** inducidos por **radioterapia** o otros tratamientos oncológicos

Caso clínico

- Actualmente en tratamiento de la LLA
- Pendiente de **biopsia/excisión de la lesión cerebral** cuando la LLA esté más estable
- Pendiente de **estudio familiar**



Mensajes para casa

- La **leucemia aguda** es el cáncer infantil más frecuente, siendo la **leucemia linfoblástica aguda** el subtipo más frecuente y de **mejor pronóstico**
- El **estudio de variantes genéticas** y alteraciones moleculares ha permitido una **estratificación del riesgo** más precisa basada en perfiles genómicos y citogenéticos
- Los nuevos protocolos para el tratamiento de la LLA pretenden **disminuir la toxicidad innecesaria** y avanzar hacia terapias con **dianas** más específicas
- El **Sd de Li Fraumeni** es una entidad rara de predisposición genética al cáncer
- Su **diagnóstico** se confirma con la **alteración del TP53** en **línea germinal**
- En estos pacientes es importante realizar un buen **cribaje familiar** y **seguimiento periódico**

Bibliografía

- Velasco Puyó P, Murillo Sanjuán L. Leucemia aguda en Pediatría. *Pediatr Integral*. 2021;25(6):296–307
- Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, Magenheim R, Evans DG; European Reference Network GENTURIS. Guidelines for the Li–Fraumeni and heritable TP53–related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(10):1379–1386.
- Hosseini MS. Current insights and future directions of Li–Fraumeni syndrome. *Discov Oncol*. 2024;15:561.
- ALLTogether Consortium. ALLTogether1: A treatment study protocol of the ALLTogether Consortium for children and young adults (0–45 years of age) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Version 6.0. Stockholm: ALLTogether Consortium; 2025.
- Sánchez–Heras AB, Ramon y Cajal T, Pineda M, Aguirre E, Graña B, Chirivella I, Balmaña J, Brunet J; SEOM Hereditary Cancer Working Group and AEGH Hereditary Cancer Committee. SEOM clinical guideline on heritable TP53–related cancer syndrome (2022). *Clin Transl Oncol*. 2023;25(9):2627–2633.

LEUCEMIA AGUDA CON HALLAZGOS ATÍPICOS: ¿QUÉ SE ESCONDE MÁS ALLÁ?

Autora: Estela Mestre Ferrández - R3 Pediatría

Correo: emestre99@gmail.com