

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource



Clasificando los desórdenes Hematopoyéticos

French-American-British (FAB)
World Health Organization (WHO)

Gracias a:
Bernadette Rodak, MS, CLSPH (NCA)
Profesor de Patología y Medicina de Laboratorio
Programa de Ciencias de Laboratorio Clínico
Indiana University, Indianapolis IN
brodak@iupui.edu



The Fritsma Factor

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Menos Maligno

Desórdenes Mieloproliferativos

Leucocitosis sostenida con mezcla de células maduras e inmaduras

CML, ET, PV, MMM

Síndromes mielodisplásicos

Displasia
Pancitopenia
Médula ósea
Hipercellular
Hematopoyesis inefectiva

RA, RARS, RAEB, RAEB-t, CMML, 5q-

El más Maligno

Leucemia aguda

Blastos
Alto ó bajo Recuento de blancos

AML, APL, AMML, AMoL, AEL, AMKL (M0-M7)

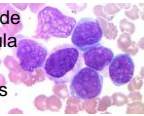

CML: Leucemia mieloide crónica
ET: Trombocitosis esencial
PV: policitemia vera
MMM: mielofibrosis con metaplasia mieloide
RA: Anemia refractaria
RARS: Anemia refractaria con sideroblastos en anillo
RAEB: Anemia refractaria con exceso de blastos
RAEB-t: Anemia refractaria con exceso de blastos en transición
CMML: Leucemia mielomonocítica crónica
5q: síndrome 5q
AML: Leucemia mieloblastica aguda
APL: Leucemia promielocitica aguda
AMML: Leuc. Mielomonocitica aguda
AMoL: Leuc. Monocitica aguda
AEL: Leucemia eritroblastica
AMKL: Leucemia megacarioblastica ag

The Fritsma Factor

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Clasificación FAB inició en 1976

- Basada en el FSP con coloración de Wright y en la morfología de médula ósea (MO)
- Citoquímica: colorantes especiales
 - Mieloperoxidasa & Sudán black B
 - Esterasa : específica y no-específica
- Citogenética: cromosoma Ph¹
 - Translocación recíproca balanceada [t(9,22)(q34;q11.2)]

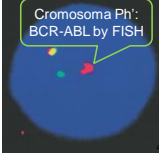
Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al: Proposals for the classification of the acute leukaemias. Br J Haematol 1976;33:451-8.

The Fritsma Factor

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Avances de los 90s

- La clasificación FAB se vuelve confusa con el desarrollo de la tecnología
 - Fenotipo por citometría de flujo: linfomas, leucemia linfocítica aguda y crónica
 - Cariotipiaje extendido: por ej, t(15,17), 5q-
 - Hibridación fluorescente in situ (FISH)
- OMS inicia en 1995 reuniones con...
 - La Asociación Europea de Patólogos
 - La Sociedad Internacional de Hematopatología



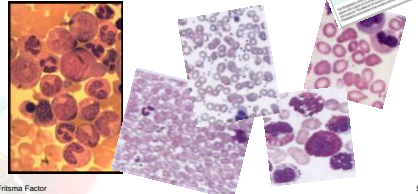
Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The WHO classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting. Hematol J 2000;1:53-66

The Fritsma Factor

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Desórdenes Mieloproliferativos (MPDs) Neoplasmas Mieloproliferativos

- FAB: basada en Tinción de Wright y morfología de MO
 - Leucemia Mielocítica Crónica (LMC) con Ph¹ (Cromosoma Filadelfia)
 - LMC con eosinofilia
 - Policitemia vera (PV)
 - Trombocitemia Esencial (ET)
 - Mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM)



The Fritsma Factor

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Cromosoma Filadelfia Ph¹

- La Juxtaposición del proto-oncígeno *c-abl* (crom 9) con una porción del gen *bcr* (chrom 22) produce el gen fusionado *BCR/ABL*
- Produce una proteína *bcr/abl* de 210-kD con actividad anormal de la tirosina kinasa
 - Activa las señales de las vías de la transducción
 - Incrementa la proliferación, suprime la apoptosis
- Ocasionales pacientes carecen del Ph¹ pero muestran el rearreglo *BCR/ABL* por PCR
- Ocasionalmente encontrado meses antes del diagnóstico de LMC (leucemia mielocítica crónica)

The Fritsma Factor

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Tirosina Kinasa anormal

(Adapted from Savage DG, Antman KH: imatinib mesylate—a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 346:683-693, 2002, with permission.)
Copyright © 2009 Elsevier Inc. (USA) All rights reserved.

The Fritsma Factor 7

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Organización Mundial de la Salud (OMS) (World Health Organization (WHO))

- 2001: morfología, citoquímica, inmunofenotipo, caracteres genéticos y clínicos
- 2008 actualizaciones: diagnóstico molecular
 - Anormalidades genéticas en patogénesis con *BCR/ABL*-negativo antes llamados MPDs (trastornos mieloproliferativos) ahora se llaman neoplasmas mieloproliferativos (MPNs)
 - Anormalidades clonales de genes que codifican receptores citoplásmicos ó de membrana a la *tirosina kinasas* que activan señales de transduction que causan proliferación
 - Características *Histológicas*: localización megacariocítica, cambios en el estroma de MO, múltiples linajes involucrados en la proliferación celular son usados como criterio para identificar subtipos
 - Correlación con características clínicas

Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2008 Apr 8. [Epub ahead of print accessed 6-19-09]

The Fritsma Factor 8

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

MPN: Características Moleculares más allá de BCR/ABL

- **JAK2**: Janus 2 kinase
 - Mutación más común en 9p24: *JAK2* V617F
- Factor de crecimiento receptor- α derivado plaquetario.
- Factor de crecimiento receptor- β derivado plaquetario (PDGFB)
- **FGF1**: Factor 1 de crecimiento de fibroblastos

MPN: Mieloplasmas mieloproliferativos

The Fritsma Factor 9

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Clasificación de la OMS de MPNs

MPN: Mieloplasmas mieloproliferativos

- LMC, *BCR-ABL* positivo
- Leucemia neutrofílica crónica (CNL)
 - *BCR-ABL* negativo
- PV: 90% *JAK2* V617F positivo
- Mielofibrosis primaria (MMM, PMF); 50% *JAK2* Pos
- ET; Actual umbral del recuento plaquetas $\geq 450,000/\mu\text{L}$; 50% *JAK2* Pos
- Neoplasmas mielóide y linfóide con eosinofilia y anomalías de *PDGFRA*, *PDGFRB* and *FGFR1*
- MPN, no clasificable (MPN,U)
- Mastocitosis

The Fritsma Factor 10

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Policitemia Vera

- Hb
 - Varones >18.5 g/dL
 - Mujeres >16.5 g/dL
- **JAK2 V617F**
- Células progenitoras hipersensibles a citoquinas
 - Eritropoyetina
 - SCF, GM-CSF, IL-3, TPO, IGF-1
- En PMF y ET, también hay cierta hipersensibilidad a citoquinas

PMF: mielofibrosis primaria

The Fritsma Factor 11

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Leucemia Neutrófila crónica

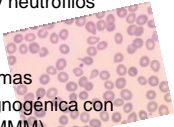
- No cromosoma Ph'
- Leucocitos $> 25,000/\mu\text{L}$
 - Predominan neutrófilos maduros
 - No evidencia de infección
- Fosfatasa alcalina leucocitaria \uparrow , no \downarrow
- Progresión lenta

The Fritsma Factor 12

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Mielofibrosis Primaria (PMF)

- MOD/MKD fibrosis medular reactiva
- Metaplasia mieloide: hepatoesplenomegalia
- Leucoeritroblástica: eritrocitos y neutrófilos inmaduros en FSP
- Leucocitos <30,000/mL
- N/N anemia: eritrocitos en lágrimas
- FAB nombres: Mielofibrosis Agnógena con metaplasia mieloide (AMMM, MMM)
- OMS 2001 nombre: Mielofibrosis idiopática crónica (IMF)



The Fritsma Factor 13

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Diagnóstico de PMF: OMS 2008

Criterios mayores: deben cumplirse todos (3)

1. Proliferación atípica de Megacariocitos (MK)
 - Ya sea con reticulina o fibrosis de colágeno
 - En ausencia de fibrosis, cambios en MK deben acompañarse por ↑ celularidad de la Médula ósea (MB)BM con proliferación mielocítica y ↓ de la eritropoyesis
2. *JAK2* (50% de los pacientes) u otro marcador clonal tal como, *MPL W515K/L*
 - Si no hay un marcador clonal, la fibrosis de MO no puede ser secundaria a infección, desorden autoinmune u otra condición inflamatoria crónica, neoplasma linfóide o malignidad metastásica.
3. Exclusión de criterio de la OMS para PV, LMC *BCR-ABL*, MDS u otros neoplasmas mieloides

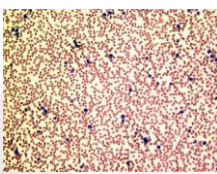
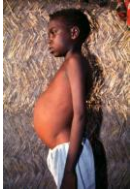
The Fritsma Factor 14

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

PMF Diagnóstico de PMF: OMS 2008

Criterios menores: Deberan cumplirse dos

- Leucoeritroblastosis
- Deshidrogenasa láctica (LDH) aumentada
- Anemia
- Esplenomegalia

The Fritsma Factor 15

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Trombocitosis esencial: Criterio de la OMS 2008

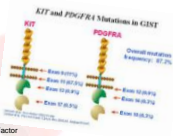
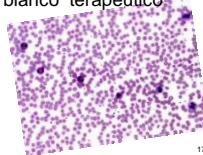
1. Rec. plaquetas sostenido $\geq 450,000/uL$
 - Cambio de $\geq 600,000/uL$ en el 2001
2. Biopsia de MO: proliferación masiva megacariocítica
 - No hay desviación a la izq. o aumento significativo de la mielopoyesis o eritropoyesis
3. *JAK2* 50%, u otro marcador clonal
 - En ausencia de *JAK2*, debe demostrarse que no hay evidencia de trombocitosis reactiva
4. Excluir el criterio de la OMS para PV, *BCR-ABL*, LMC, MDS u otro neoplasma mieloide

The Fritsma Factor 16

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Neoplasmas mieloides y linfoides con eosinofilia y anomalías de PDGFRA, PDGFRB or FGFR1

- Tres grupos de enfermedades raras
- Todas son el resultado de la fusión de un gen que codifica una tirosina kinasa con actividad aberrante
- Eosinofilia característicamente, no variable
- Importante para reconocer ya que los inhibidores de tirosina kinasa son el blanco terapéutico

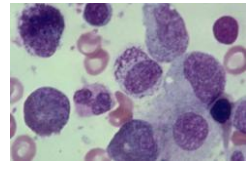



The Fritsma Factor 17

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Mastocitosis

- Proliferación clonal de mastocitos que se acumulan en uno o más órganos
- Grupos multifocales compactos o agregados cohesivos de mastocitos anormales
- Igual que en el OMS 2001, excepto que ahora está incluido en MPN



MPN: Mieloplasmas mieloproliferativos

The Fritsma Factor 18

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

MPN no clasificable

- Tienen caracteres clinicos,y laboratoriales definidos de MPN, pero fallan en cumplir los criterios de cualquiera de las entidades de MPN
- Se presentan con características que se traslapan ó con mas caracteres que las MPN
- Pueden presentar estadios tempranos de PV, PMF(mielobrirosis 1^a) o TE cuyas características no están todavía desarrolladas
- Pueden ser MPN avanzados
 - Multiple, combined, or co-existing neoplastic or inflammatory disorder that obscures MPN Dx features

The Fritsma Factor 19

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Neoplasmas Myelodisplasicos/Mieloproliferativos

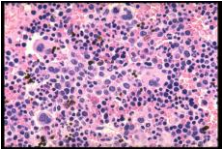
- Los desordenes mieloides clonales que poseen ambas características displasicas y prloiferativas y que no son clasificados ni como MDS ni MPN
- Atipica (aLMC): *BCR/ABL* negativo
- Leucemia mielomonocitica cronica (LMCC)
- Leucemia mielomonocitica juvenil (JMML)
- Neoplasma Mielodisplastico/mieloproliferativo no clasificable

The Fritsma Factor 20

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Sindromes mielodisplasicos(MDS)

- Clones mieloblasticos anormales mezclados con maduracion normal
 - Altered, unbalanced gene functions
- Anemia y citopenia variables, podrian ser remarcables por años
 - Algunos son dependientes de transfusion
- 20–40% se transforman a LMA




The Fritsma Factor 21

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Clasificacion FAB de MDS

- Anemia Refractaria (RA)
- Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS)
- Anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB)
- Anemia Refractaria con exceso de blastos en Transformacion (RAEB-t)

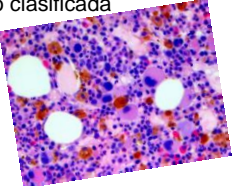


The Fritsma Factor 22

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

MDS: WHO 2001

- Anemia Refractaria con o sin sideroblastos en anillo
- Pancitopenia Refractaria con displasia multilineaje
- Anemia refractaria con exceso de blastos
- Mielodisplasia no clasificada
- Síndrome 5q



The Fritsma Factor 23

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Diferencias significativas entre FAB y WHO (OMS) 2001

- RAEB-t eliminada
- RA y RARS tienen displasia *unilineaje*: únicamente diseritropoyesis
- La Citopenia refractaria con displasia multilineaje es añadida
- MDS con delección (5q) como única anomalía genética es el síndrome 5q
- MDS/AML relacionados a terapia se agrupan como un síndrome
- LMCC* se mueve a la categoría de MDS/MPN

* leucemia mielomonocitica cronica

The Fritsma Factor 24

THE FRITSMFA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

MDS: Actualizaciones de WHO 2008

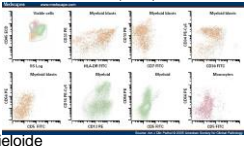
- Citopenia Refractaria con displasia unilínea (RCUD, 2008)
- Anemia Refractaria con o sin sideroblastos en anillo (RARS)
- Refractory Citopenia Refractaria con displasia multilineal (RCMD)
- RAEB-1 (<5% blastos, no cuerpos de Auer)
- RAEB-2 (5-19% blastos, cuerpos de Auer)
- MDS-U
- MDS con deleción (5q, 5q-) aislada
- MDS niñez (2008)

The Fritsma Factor 25

THE FRITSMFA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

RCUD

- Anemia Refractaria (RA)
- Neutropenia Refractaria (RN)
- Trombocitopenia Refractaria (RT)
- Sangre periférica
 - Unicitopenia
 - No o <1% blastos
- Medula Osea
 - Unilínea displasia, >10% en un linaje mielóide
 - < 5% blastos
 - < 15% sideroblastos anillados

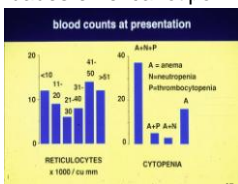


The Fritsma Factor 26

THE FRITSMFA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

RCMD

- Bicitopenia o pancitopenia con displasia en 10% de o mas líneas celulares
 - <1% blastos en FSP
 - <5% blastos in Medula osea
 - No hay cuerpos de Auer
- 50% tienen anomalías en el cariotipo
 - Monosomía 5
 - Deleción(5q)
 - Monosomía 7
 - Deleción (7q)
 - Trisomía 8
 - Deleción (20q)

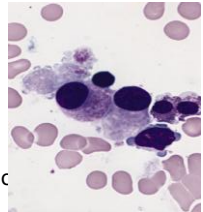


The Fritsma Factor 27

THE FRITSMFA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

5q- Síndrome

- Deleción 5q (5q-32-33.3) es la única anomalía
- Anemia macrocítica con recuentos normales
- <5% Blastos en Medula
- Megacariocito hipolobulados
- Plaquetas normales o elevadas
- Radio Masculino: femenino 1:3
- Favorable: progresión lenta a LMA*



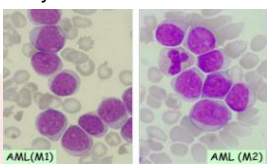
*leucemia mieloblástica aguda

The Fritsma Factor 28

THE FRITSMFA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA)

- Celulas Neoplásicas escapan de apoptosis y como resultado hay una expansión de la cona leucémica
- Fallan en diferenciarse como células hematopoyéticas
- Proliferan y se acumulan en medula osea



The Fritsma Factor 29

THE FRITSMFA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Leucemias Mieloblásticas agudas FAB

| FAB | Name | Phenotype | Image |
|-----|--------------------------------------|-------------------------------|-------|
| M0 | AML, minimally differentiated (AMML) | CD13, 33, 34, 117 | |
| M1 | AML without differentiation | | |
| M2 | AML with differentiation | | |
| M3 | Acute promyelocytic (APL) | T (15;17) | |
| M4 | Acute myelomonocytic (AMML) | CD4, 11c, 13, 14, 33, 36, 64 | |
| M5 | Acute monoblastic (AMoL) | CD4, 11b, 13, 14, 36, 64 | |
| M6 | Acute erythroid leukemia | CD11b, 13, 15, 33, 34, 45, 71 | |
| M7 | Acute megakaryocytic | CD 41, 42, 61 | |

The Fritsma Factor 30

THE FRITSMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

LMA con Translocaciones Recurrentes

- AML with t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*
- AML with inv(16)(p13.1q22); *CBFB-MYH11*
- APL with t(15;17)(q22;q12); *PML/RARA*
- AML with t(9,11)(q22;q23); *MLLT3-MLL*
- AML with t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
- AML with inv(3)(q21;q26.2); *RPN1-EV11*
- AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*

Las ultimas 3 fueron definidas en 2008.

The Fritsma Factor 31

THE FRITSMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Multi-stage Teoria Multi-estadios Proliferacion + Sobrevida

Class I mutations

FLT3-ITD
FLT3-TKD
KIT
RAS
PTPN11
JAK2

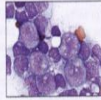
Proliferation and/or survival advantage; not affecting differentiation

Class II mutations

PML-RARA
RUNX1-RUNX1T1
CBFB-MYH11
MLL fusions
CEBPA
NPM1?

Impaired haematopoietic differentiation and subsequent apoptosis

AML



The Fritsma Factor 32

THE FRITSMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

LMA con cambios MDS relacionados*

- Tiene ≥ 20% blastos en FSP o MO
- Y *cualquiera de los siguientes*:
 - Historia previa de MDS
 - Anormalidad citogenetica relacionada a MDS-
 - Displasia Multilinjaje
- Y ausencia de...
 - Terapia citotoxica previa para una diagnostico no reacionado
 - Anormalidad genetic recurrente
- Para pronostico, monitorear por *FLT3*, *NPM1*, y *CEBPA*

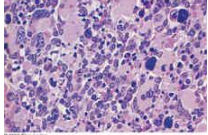
*Esta categoria reemplaza a "LMA con displasia multilinjaje 2001"

The Fritsma Factor 33

THE FRITSMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Neoplasmas Mieloides relacionados a Terapia

- Consecuencias no comunes de mutaciones inducidas por terapia citotoxica
 - Agentes alquilantes
 - Radiacion Ionizante
 - Inhibidores de Topoisomerasas
 - Otros: agentes antimetabolitos, antitubulina
- Pese a mutaciones similares, peores resultados en...
 - t-AML
 - t-MDS
 - T-AML/t-MDS
 - t-MDS/MPN
 - T-AML/t-MDS/MPN



The Fritsma Factor 34

THE FRITSMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

LMA No especificados *

- LMA sin maturacion
- LMA con minima diferenciacion
- LMA con maturacion
- Leucemia mielomonocitica aguda (AMML)
- Leucemia monoblastica/monocitica (AMoL)
- Leucemia Eritroide Aguda (AEL)
 - Eritroleucemia, eritroide/mieloide
 - Leucemia eritride pura
- Leucemia megacarioblastica Aguda (AMkL)
- Leucemia Basofilica Aguda (ABL)
- Panmielosis aguda con mielofibrosis

*No llenan los criterios para ningun otra categoria LMA, seguir la clasificaion FAB

The Fritsma Factor 35

THE FRITSMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Dos adiciones en el 2008

- Proliferaciones mieloides relacionadas al sindrome de Down
 - MDS y AML son identicas en el Down syndrome
- Neoplasma blastico plasmacitico dendritico celular
 - Antes era blastico celulas de NK- linfoma/leucemia , CD4, 56

The Fritsma Factor 36

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Leucemias Agudas de linaje Ambiguo

- Leucemia Aguda no diferenciada: no tiene marcadores linaje-especificos
- Fenotipo mixto con AL con $t(9;22)(q34;q11.2)$; *BCR-ABL*
- Fenotipo mixto AL con rearrreglo $t(v;11q23)$; *MLL*
 - B/myeloid not otherwise specified
 - T/myeloid, not otherwise specified

The Fritsma Factor 37

THE FRITSMFACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Leucemia Linfoblastica

- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, no especificada de otra forma
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma con anomalidades geneticas recurrentes
 - $t(9;22)(q34;q11.2)$ *BCR-ABL*
 - $t(v;11q23)$, *MLL rearranged*
 - $t(12;21)(p13;q22)$ *TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)*
 - Hyperdiploide, hipodiploide
 - $t(5;14)(q31;q32)$ *IL3-IGH*
 - $t(1;19)(q23;p13.3)$ *TCF3-PBX1*
- Linfoma T-linfoblastico

The Fritsma Factor 38