

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional /Huerto JL, Rodriguez KH. Variante microgranular de la leucemia promielocítica aguda: Hallazgos morfológicos. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 2 de mayo de 2024 [citado 2 de mayo de 2024];17(1). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2024.171.2345](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2024.171.2345)

Recibido / 23/12/2023

Aceptado / 09/02/2024

Publicación en Línea / 02/05/2024



Variante microgranular de la leucemia promielocítica aguda: Hallazgos morfológicos.

Microgranular variant of acute promyelocytic leukemia: Morphological findings.

Huerto José Luis^{1,2,a}, Kevin Hernán Rodríguez^{1,a}

1. Servicio de Hematología, Hemoterapia y Banco de Sangre, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Callao, Perú
2. Universidad Nacional Mayor de San Marcos
- a. Médico cirujano, especialidad en patología clínica (médico patólogo clínico)

Orcid:

1. Huerto JL: <https://orcid.org/0000-0002-5235-4439> ; joluhuag@gmail.com
2. Rodríguez KH: <https://orcid.org/0000-0001-9779-4051> ; kevin.rodriguez.golac@gmail.com

Autor corresponsal:

Huerto JL

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

Correo electrónico: joluhuag@gmail.com

Teléfono celular: 965266908

Contribuciones de los autores:

El autor **José Luis Huerto Aguilar** ha participado en la concepción del artículo, aplicación de instrumentos, recolección de datos, análisis de resultados, redacción de conclusiones y recomendaciones y aprobación de la versión final.

El autor **Kevin Hernán Rodríguez Golac** ha participado en la concepción del artículo, obtención de las microfotografías del estudio y aprobación de la versión final.

Financiamiento: Autofinanciado

Conflictos de interés

Los autores declaran no haber recibido ningun tipo de bien financiero o no financiero que pueda comprometer la transparencia de sus resultados. Asimismo, niegan cualquier relación con un tercero con o sin fines de lucro cuyos intereses puedan verse afectados por el contenido del manuscrito.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Jorge Ruiz Cotrina, jefe del Departamento de Patología Clínica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, y a la Dra. Delia Valdivia Roncalla, jefa del Servicio de Hematología, Hemoterapia y Banco de Sangre, por habernos otorgado las facilidades para llevar a cabo este artículo y por su constante respaldo durante el desarrollo del mismo.

INTRODUCCIÓN

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una leucemia mieloide aguda en la que predominan los promielocitos anómalos, para la cual se han descrito dos tipos morfológicos principales: hipergranular y microgranular, ambos asociados con coagulación intravascular diseminada (CID) y fibrinólisis, con una alta tasa de mortalidad temprana y el hallazgo de la translocación cromosómica $t(15;17)(q22;q11-12)$ que da origen al gen de fusión PML-RAR α (1, 3). El tipo hipergranular representa la mayoría de casos de LPA, se presenta con un recuento leucocitario normal o bajo y se caracteriza, morfológicamente, por gránulos citoplasmáticos azurófilos (color rojo púrpura) muy abundantes y tan densamente "empaquetados" en el citoplasma que se superponen al borde nuclear, oscureciéndolo; es típico el hallazgo de grandes cuerpos de Auer en ramillete o manojo; por su parte, el núcleo suele ser reniforme o bilobulado (1, 2).

El tipo microgranular, en cambio, se caracteriza por un recuento leucocitario alto que se incrementa rápidamente, la presencia de gránulos citoplasmáticos muy finos que no suelen observarse por microscopía de luz, núcleo bilobulado y cuerpos de Auer escasos y aislados (1, 2, 3). Se han descrito otros tipos morfológicos de LPA: una variante de aspecto basofílico, una variante que consiste en abundantes promielocitos y escasas células blásticas y, finalmente, una variante que consiste en abundantes células blásticas y escasos promielocitos (4). No se han encontrado diferencias significativas entre los tipos hipergranular y microgranular en cuanto a la sobrevida libre de enfermedad, sobrevida general a los 5 años e incidencia de recaídas (5). En pacientes pediátricos, particularmente, el tipo microgranular se ha reportado con mayor frecuencia que el tipo hipergranular, y se ha asociado con gran leucocitosis, CID y mortalidad elevada (6).

Existen tres subtipos moleculares de LPA: las isoformas BCR1, BCR2 y BCR3. La isoforma BCR1, más frecuente en Latinoamérica, se relaciona con morfología hipergranular y riesgo de recaída intermedio; la BCR3 se relaciona con morfología microgranular, pronóstico desfavorable y riesgo de recaída alto; la BCR2, por su parte, es la isoforma menos frecuente (7, 8).

DESCRIPCIÓN

En las microfotografías 1 – 10, se observan promielocitos anómalos de tipo morfológico microgranular. El tamaño celular es de 12-16 micrómetros, aproximadamente. El citoplasma es de cantidad escasa a intermedia, ocupando del 20% al 40% del área celular total, con una basofilia citoplasmática de intensidad moderada (color azul violáceo). En la mayoría de promielocitos, la característica más significativa del citoplasma es la aparente ausencia de gránulos. No obstante, en las Microfotografías 1, 2, 4, 5, 7 y 10, algunos promielocitos presentan gránulos muy finos y escasos de color violeta oscuro (*señalados en las imágenes por una flecha: ←*). El núcleo es de contorno irregular, con hendiduras, repliegues y lóbulos. La forma nuclear más frecuente es bilobulada; predomina el aspecto de "alas de mariposa" o "reloj de arena", caracterizado por dos grandes lóbulos nucleares unidos por un delgado "cuello" de tonalidad violeta tenue. En algunas células (*señaladas en las imágenes por un asterisco: **), este "cuello" se ve reemplazado por un repliegue nuclear central que separa ambos lóbulos (Microfotografías 3, 4, 8 y 9). La cromatina es fina o laxa, aunque se observan zonas de aspecto "grumoso". Asimismo, pueden identificarse nucléolos, algunos prominentes y otros inconspicuos (poco aparentes o de difícil observación). En la Microfotografía 2 se ha ocultado la imagen de una célula destruida, posiblemente, durante la preparación del frotis de sangre periférica (*círculo blanco*).

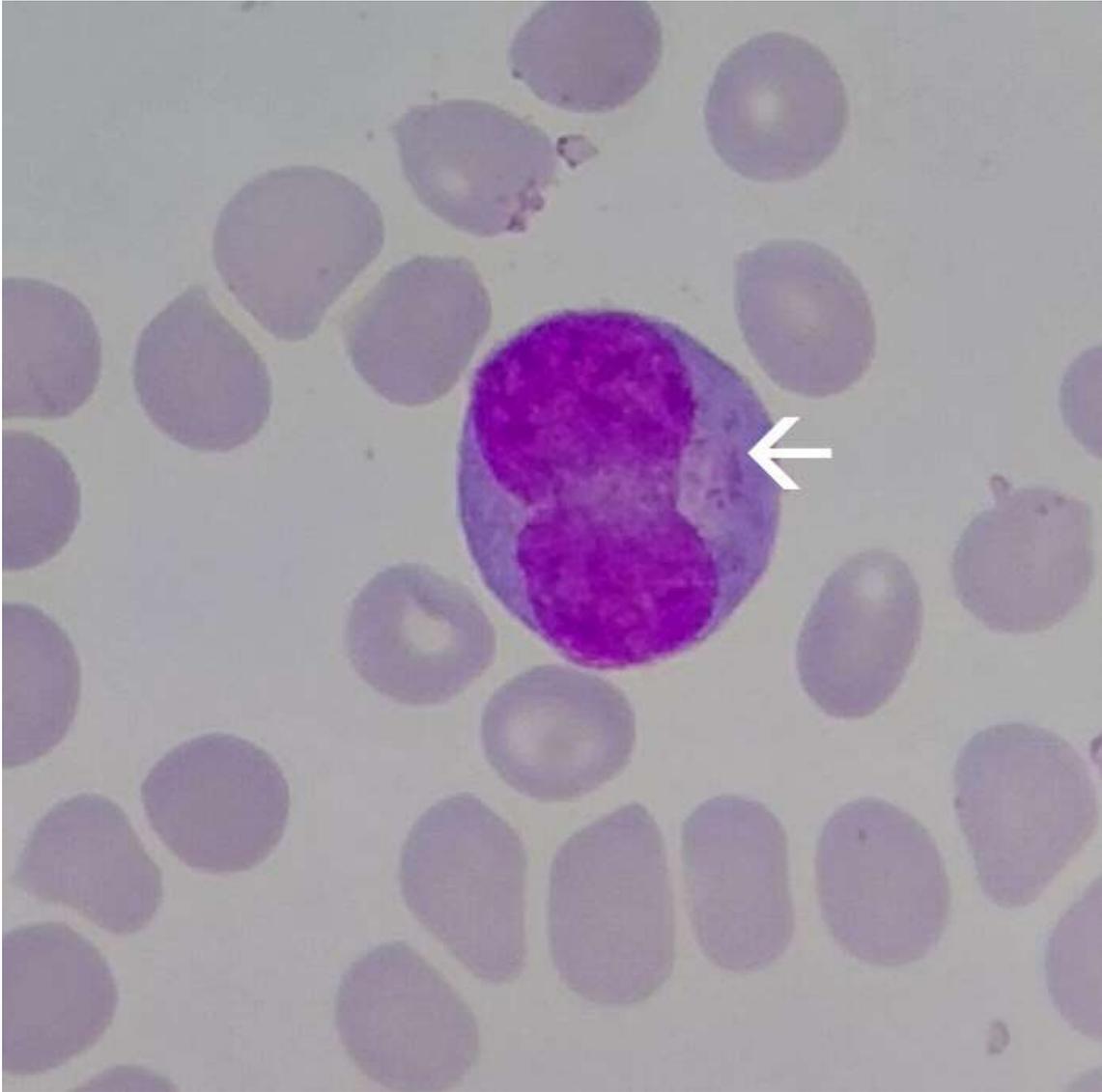


Figura 1. Promielocito anómalo con gránulos muy finos y escasos de color violeta oscuro (←). Microfotografía con *tinción Wright con aumento 1000x*.

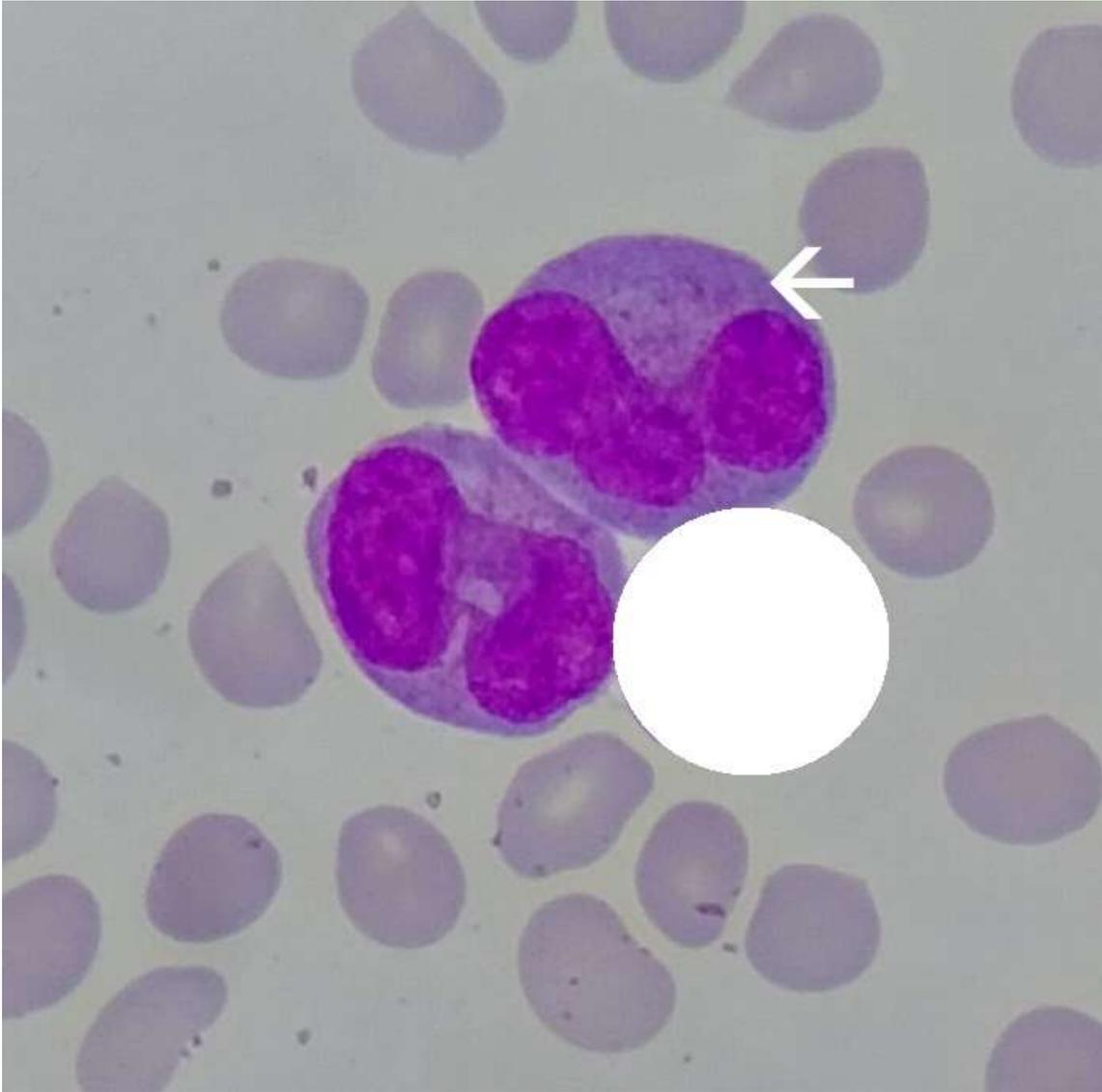


Figura 2. Promielocitos anómalos. Uno de ellos, con gránulos muy finos y escasos de color violeta oscuro (←). Microfotografía con *tinción Wright con aumento 1000x*.

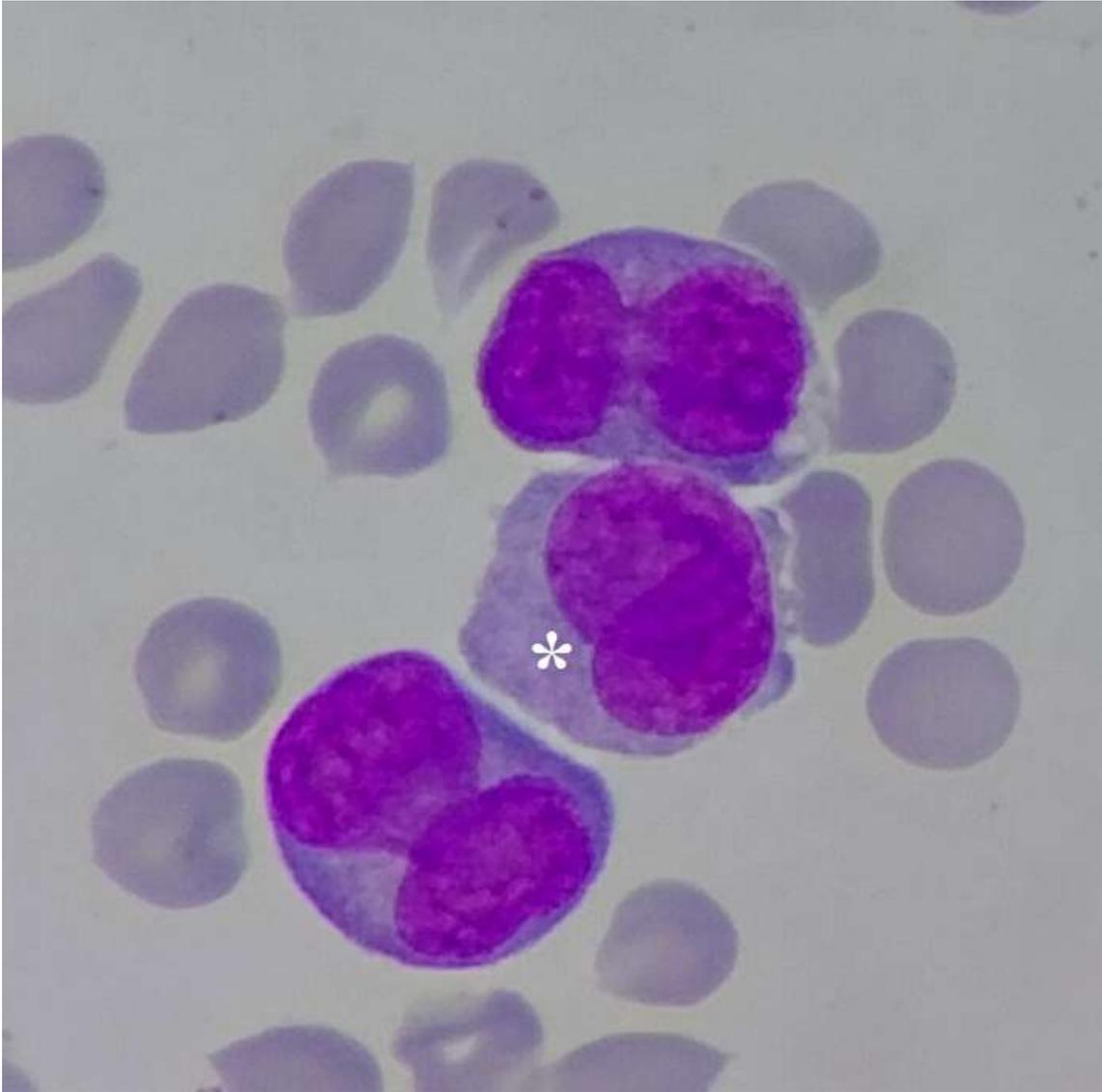


Figura 3. Promielocitos anómalos. Uno de ellos, con un repliegue nuclear central que separa ambos lóbulos (*). Microfotografía con *tinción Wright* con aumento *1000x*.

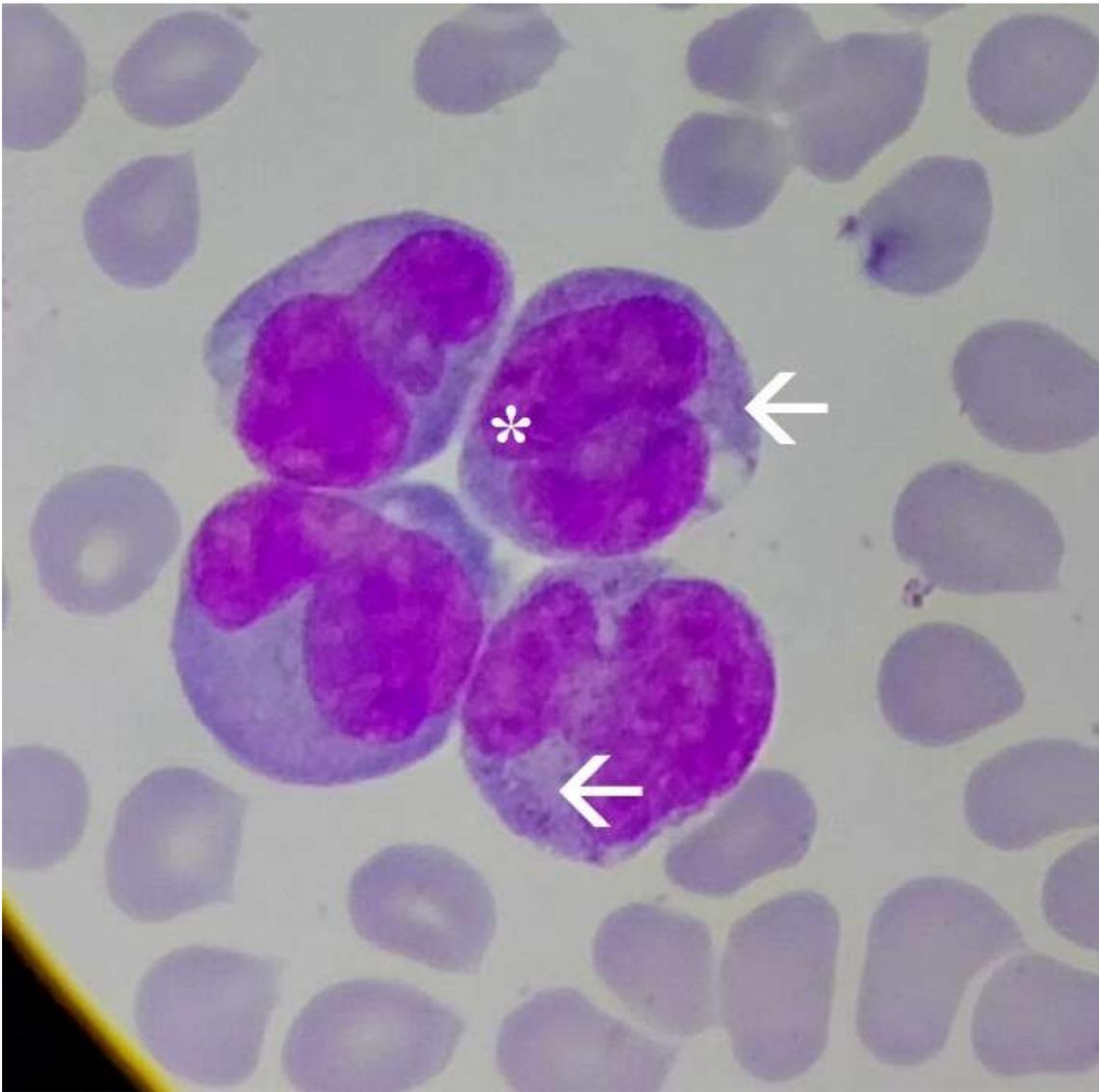


Figura 4. Promielocitos anómalos. Uno de ellos, con un repliegue nuclear central que separa ambos lóbulos (*); otro, con gránulos muy finos y escasos de color violeta oscuro (←). Microfotografía con *tinción Wright con aumento 1000x*.



Figura 5. Promielocitos anómalos. Uno de ellos, con gránulos muy finos y escasos de color violeta oscuro (←). Microfotografía con *tinción Wright con aumento 1000x*.

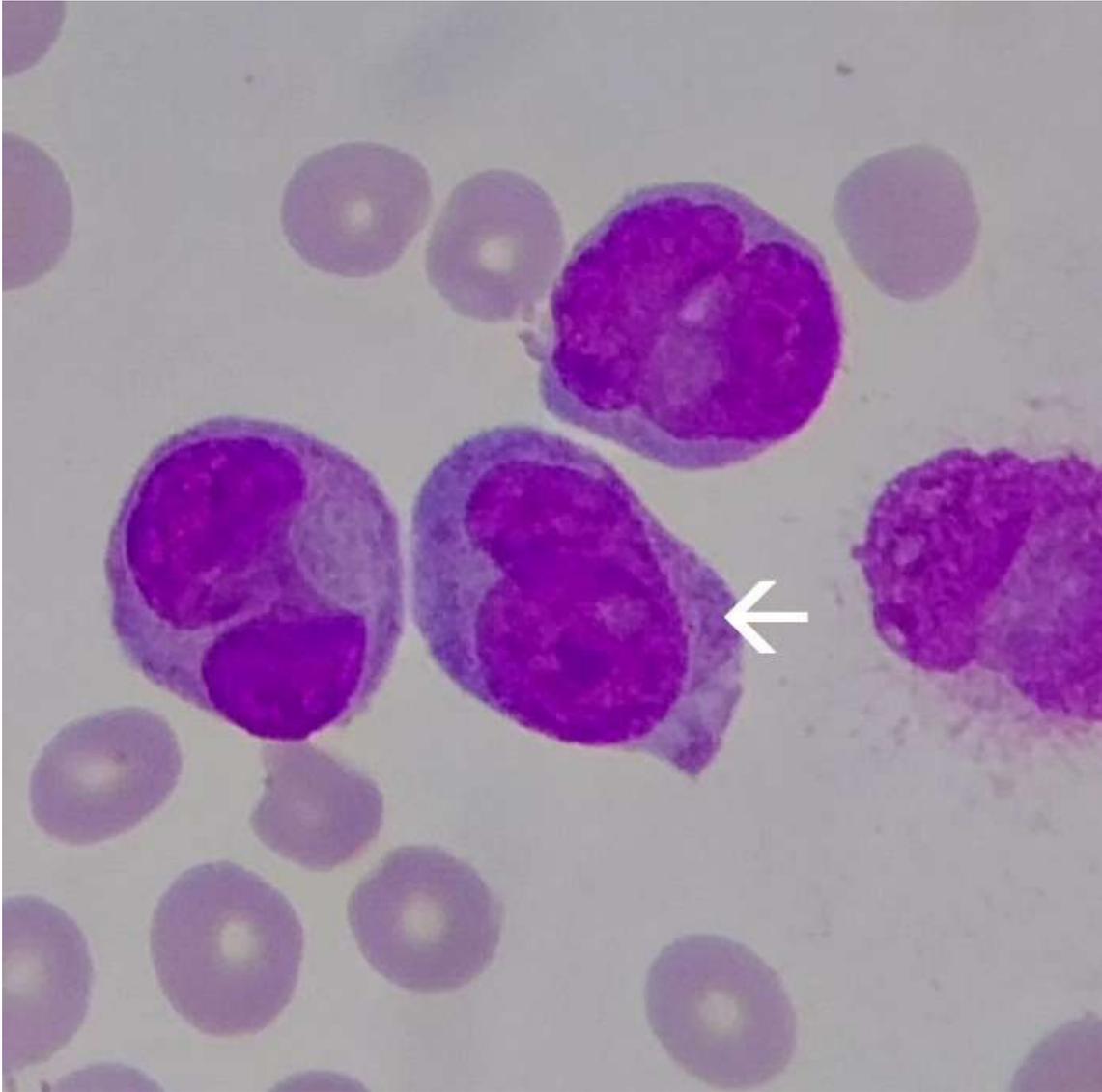


Figura 6. Promielocitos anómalos. Uno de ellos, con gránulos muy finos y escasos de color violeta oscuro (←). Microfotografía con *tinción Wright con aumento 1000x*.

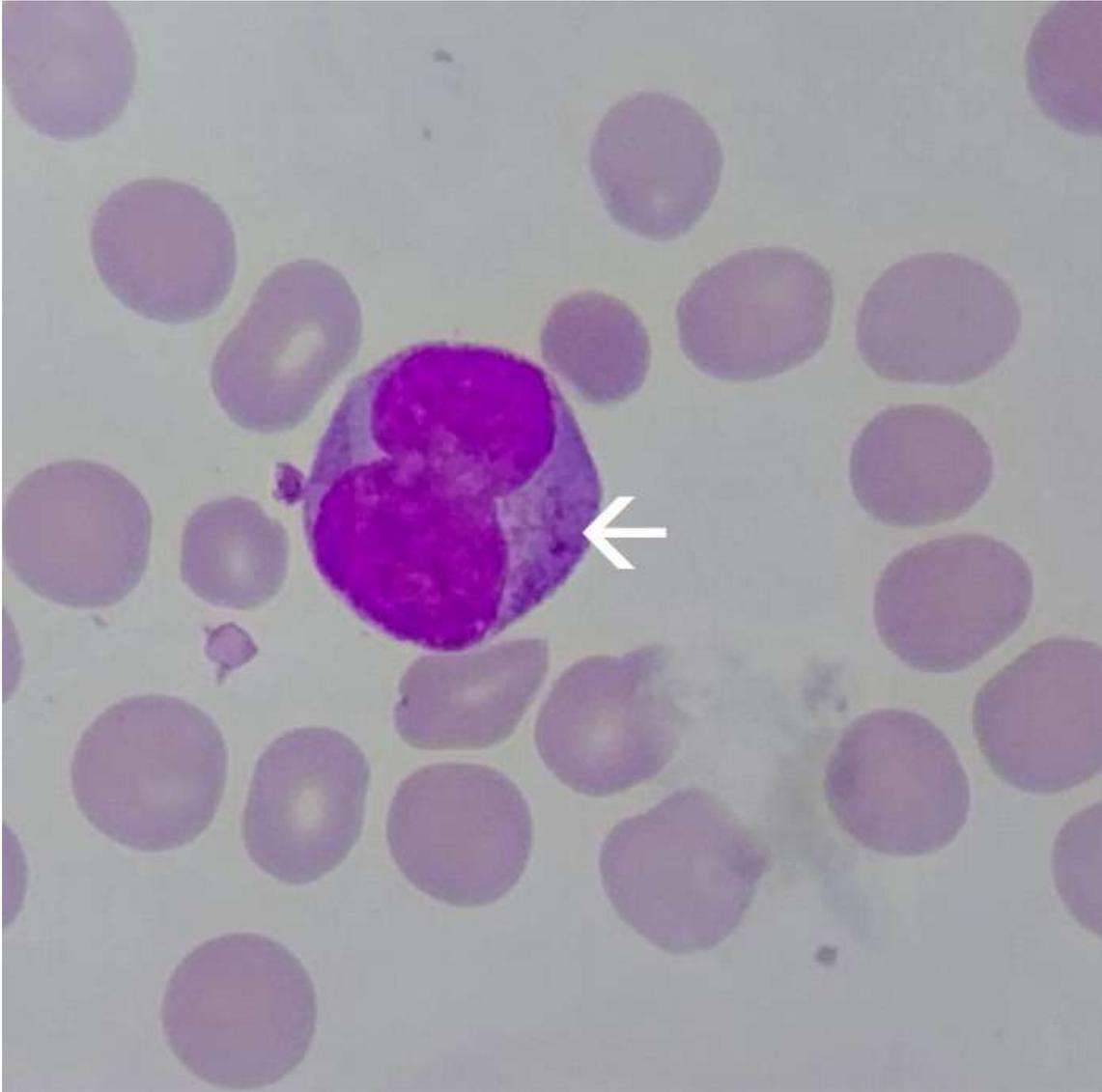


Figura 7. Promielocito anómalo con gránulos muy finos y escasos de color violeta oscuro (←). Microfotografía con *tinción Wright* con aumento 1000x.



Figura 8. Promielocito anómalo con un repliegue nuclear central que separa ambos lóbulos (*). Microfotografía con *tinción Wright con aumento 1000x*.



Figura 9. Promielocito anómalo con un repliegue nuclear central que separa ambos lóbulos (*).Microfotografía con *tinción Wright con aumento 1000x.*



Figura 10. Promielocito anómalo con gránulos muy finos y escasos de color violeta oscuro (←). Microfotografía con *tinción Wright* con aumento 1000x.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swerdlow SH, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: Vol. 2: International Agency for Research on Cancer. 2008.
2. Avvisati G, Lo Coco F, Mandelli F. Acute promyelocytic leukemia: clinical and morphologic features and prognostic factors. *Semin Hematol.* 2001;38(1):4–12. DOI: 10.1016/s0037-1963(01)90001-0
3. McDonnell MH, Smith ET Jr, Lipford EH, Gerber JM, Grunwald MR. Microgranular acute promyelocytic leukemia presenting with leukopenia and an unusual immunophenotype. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017;10(1):35–8. DOI: 10.1016/j.hemonc.2015.12.004
4. Neame PB, Soamboonsrup P, Leber B, Carter RF, Sunisloe L, Patterson W, et al. Morphology of acute promyelocytic leukemia with cytogenetic or molecular evidence for the diagnosis: characterization of additional microgranular variants. *Am J Hematol.* 1997;56(3):131–42. DOI: 10.1002/(sici)1096-8652(199711)56:3<131::aid-ajh1>3.0.co;2-z
5. Tallman MS, Kim HT, Montesinos P, Appelbaum FR, de la Serna J, Bennett JM, et al. Does microgranular variant morphology of acute promyelocytic leukemia independently predict a less favorable outcome compared with classical M3 APL? A joint study of the North American Intergroup and the PETHEMA Group. *Blood.* 2010;116(25):5650–9. DOI: 10.1182/blood-2010-06-288613
6. Rovelli A, Biondi A, Cantù Rajnoldi A, Conter V, Giudici G, Jankovic M, et al. Microgranular variant of acute promyelocytic leukemia in children. *J Clin Oncol* [Internet]. 1992 [citado el 4 de septiembre de 2022];10(9):1413–8. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.9.1413>
7. Castro-Mujica M del C, Sullcahuamán-Allende Y. Subtipos moleculares de PML/RAR α en pacientes con leucemia promielocítica aguda. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2013 [citado el 4 de septiembre de 2022];30(1):37–40. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100007
8. Rasekh EO, Elsayed GM, Madney Y, El Gammal MM. Prognostic significance of bcr-1 and bcr-3 isoforms of PML-RARA and FLT3-ITD in patients with acute promyelocytic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2020;20(3):156–67. DOI: 10.1016/j.clml.2019.08.006