



La leucemia mieloide acuta: un caso pediatrico

Valentina Burzio, Paola Guerini, Maria Chiara Leoni, Gaia Ottonello,
Roberto Raschetti, Marco Zecca

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

La leucemia mieloide acuta: un caso pediatrico

Con il termine Leucemia Mieloide Acuta (LAM) si intende un gruppo eterogeneo di leucemie che origina a partire dalla cellula staminale emopoietica orientata in senso mieloide o da progenitori mieloidi. Queste neoplasie derivano dalla trasformazione clonale dei precursori emopoietici indotta dall'acquisizione di riarrangiamenti cromosomici e mutazioni geniche multiple. Le nuove tecnologie hanno permesso di ottenere una comprensione approfondita di queste alterazioni molecolari, un miglioramento della classificazione della LAM in relazione alla prognosi e lo sviluppo di terapie molecolari. Come risultato di una ricerca clinica altamente collaborativa tra i vari gruppi di studio in tutto il mondo, la sopravvivenza libera da malattia di tale patologia è migliorata significativamente nelle ultime tre decadi. Il trapianto di cellule staminali emopoietiche, in combinazione con i farmaci chemioterapici convenzionali, è il trattamento curativo di maggior successo nella LAM.

Acute myeloid leukaemia: a pediatric case report

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous group of leukemias that arise in precursors of myeloid, erythroid, megakaryocytic and monocytic cell lineages. These leukemias result from clonal transformation of hematopoietic precursor through the acquisition of chromosomal rearrangements and multiple gene mutations. New molecular technologies have allowed a better understanding of these molecular events, improved classification of AML according to risk, and the development of molecularly targeted therapies. As a result of highly collaborative clinical research by pediatric cooperative cancer group worldwide, disease-free survival (DFS) has improved significantly during the past three decades. Stem cell transplantation, in combination with conventional chemotherapy drugs, is the most successful curative treatment for AML.

Introduzione

Con il termine Leucemia Mieloide Acuta (LAM), altrimenti definita leucemia acuta non linfoblastica (LANL), si intende un gruppo eterogeneo di leucemie che origina a partire dalla cellula staminale emopoietica orientata in senso mieloide: in relazione al tipo e al grado di differenziazione del clone cellulare interessato si possono riconoscere diverse forme (mieloidi, promielocitiche, monocitiche, mie-

lomonocitiche, eritroidi, megacariocitiche) [1]. In particolare, queste neoplasie derivano dalla trasformazione clonale dei precursori emopoietici indotta dall'acquisizione di riarrangiamenti cromosomici e mutazioni geniche multiple che sono in grado di alterare i meccanismi proliferativi e differenziativi delle cellule stesse. La Leucemia Mieloide Acuta rappresenta il 15-20% delle Leucemie Acute dell'età pediatrica ed è responsabile del 30% delle morti correlate a queste neoplasie. L'incidenza di LAM pediatrica è stimata essere tra 5 e 7 casi per milione di bambini per anno, con un picco di incidenza di 11 casi per milione all'età di due anni [2]. L'incidenza raggiunge il valore più basso all'età di circa nove anni, poi ammonta a 9 casi per milione durante l'adolescenza e rimane relativamente stabile fino all'età di cinquantacinque anni [3]. Non c'è differenza nei dati relativi alle incidenze di malattia nel sesso femminile e maschile o nelle popolazioni nera e bianca; tuttavia vi è evidenza di una più elevata incidenza nei bambini ispanici, intermedia nei bambini neri (5.8 casi per milione) e leggermente inferiore nei bambini bianchi (4.8 casi per milione). I sottotipi di LAM della classificazione *French-American-British* (FAB) sono equamente distribuiti nei gruppi etnici con l'eccezione della Leucemia Acuta Promielocitica (APL), che mostra un'incidenza più alta nei bambini di origine ispanica o latina. Le LAM vengono distinte, sotto un profilo eziopatogenetico, in forme primarie (*de novo*) che compaiono in soggetti per i quali non è dimostrabile un'esposizione ad agenti leucemogeni e che rappresentano la maggior parte dei casi, e forme secondarie associate a fattori ambientali, condizioni ereditarie e disordini acquisiti predisponenti. In particolare tra le forme secondarie si annoverano:

- LAM che rappresentano l'evoluzione neoplastica di una precedente sindrome mielodisplastica;
- LAM associate all'esposizione ad agenti chemioterapici, radiazioni ionizzanti e prodotti chimici quali derivati del petrolio, solventi organici (benzene), erbicidi e pesticidi (organofosfati) [4-5];
- LAM correlate a condizioni ereditarie: sindrome di Down, anemia di Fanconi, neutropenia congenita severa (sindrome di Kostmann), sindrome di Shwachman-Diamond, sindrome di Diamond-Blackfan, neurofibromatosi di tipo 1, sindrome di Noonan, discheratosi congenita, disordine familiare delle piastrine con predisposizione a LAM (FDP/AML, *Familial Platelet Disorder With a Predisposition to Acute Myeloid Leukaemia*), trombocitopenia congenita amegacariocitica, atassia-telengectasia, sindrome di Klinefelter, sindrome di Li-Fraumeni e sindrome di Bloom [6-7];
- LAM connesse a gravi condizioni acquisite comprendenti l'anemia aplastica, la trombocitopenia acquisita amegacariocitica e l'emoglobinuria parossistica notturna.

L'evoluzione della classificazione della LAM riflette una migliore comprensione della sua patogenesi. La classificazione del gruppo *French-American-British* (FAB) fornisce una terminologia utile e comune dal punto di vista della comprensione e collaborazione internazionale, tuttavia appare limitata in termini di descrizione biologica, prognostica e terapeutica [8]. Secondo la classificazione FAB, le LAM si distinguono nei seguenti maggiori sottotipi: M0, M1, M2, M3, M3v, M4, M4eo, M5a, M5b, M6, M7 (Tabella 1). Il 50-60% delle LAM diagnosticate in età pediatrica è classificato come: M1, M2, M3, M6, o M7; nel restante 40% dei casi si tratta di forme M4 o M5. Circa l'80% dei bambini con una diagnosi di LAM al di sotto dei 2 anni d'età è affetto da un sottotipo M4 o M5. La classificazione WHO del 2008 (Tabella 2) mantiene la terminologia FAB per la classificazione morfologica della LAM non altrimenti specificata (AML-NOS, *Acute Myeloid Leukaemia Not Otherwise Specified*), e, rispetto alla classificazione WHO del 2001, introduce tre anomalie cromosomiche bilanciate, più rare in termini epidemiologici [8]. Gli altri aspetti peculiari della classificazione WHO 2008 che si possono annoverare sono: il mantenimento della LAM correlata alla terapia come categoria di importanza clinica e biologica [9], l'ulteriore rifinizione della diagnosi di mielodisplasia o di patologia correlata a sindrome mielodisplastica (MDS) [9] e il raggruppamento separato delle proliferazioni mieloidi correlate a sindrome di Down.

La presentazione clinica della LAM dell'età pediatrica riflette i segni e i sintomi correlati all'infiltrazione leucemica del midollo osseo e dei siti extramidollari. L'insufficienza midollare che consegue alla sostituzione delle cellule emopoietiche da parte del clone neoplastico determina sviluppo di neutropenia, anemia e piastrinopenia. I bambini presentano comunemente le manifestazioni cliniche della pancitopenia, tra cui febbre, astenia, pallore, petecchie, ecchimosi, emorragie cutaneo-mucose, dolori ossei e infezioni. In particolare il quadro di presentazione clinica di qualsiasi sottotipo di LAM si può associare allo sviluppo di una coagulazione intravascolare disseminata, ma questa risulta essere più frequentemente osservata nella leucemia acuta promielocitica (in più del 90% dei casi). Questa complicanza è innescata dall'attività procoagulante dei granuli dei promielociti ed è frequentemente aggravata dall'iniziale citolisi indotta dalla chemioterapia.

L'infiltrazione neoplastica di alcuni siti extramidollari può comportare sviluppo di linfadenopatia, epato-splenomegalia, noduli sottocutanei o lesioni definite a *blueberry muffin*, infiltrazione della gengiva, dell'orbita, dello spazio epidurale e raramente del testicolo, tumefazioni descritte come sarcoma granulocitico o cloroma (tipicamente associate a LAM con t(8;21) in assenza di apparente interessamento del midollo osseo) e interessamento del sistema nervoso centrale (che si verifica in circa il 15% dei casi alla diagnosi); la leucemia extramidollare è più comune nei pazienti con LAM sotto i due anni d'età.

I bambini che presentano una leucocitosi marcata possono sviluppare segni e sintomi di leucostasi, più frequentemente localizzati a livello di polmone e cervello. Un esempio particolare è rappresentato dalla leucemia acuta megacariocitaria con t(1;22) che comunemente presenta aspetti clinici che richiamano quelli di un tumore solido con epato-splenomegalia e/o lesioni ossee (periostiti bilaterali e simmetriche e lesioni osteolitiche), a volte senza coinvolgimento del midollo osseo.

Caso clinico

S. J., 11 anni.

S. J. è nata nell'agosto 1998 alla 40 settimana di età gestazionale, mediante parto eutocico, dopo gravidanza normodecorsa. Non ha presentato disturbi nel corso del periodo perinatale. La piccola ha goduto di buona salute fino all'età di cinque anni, quando ha iniziato a presentare febbre elevata e edema all'arto superiore destro. Per tale motivo è stata ricoverata presso l'*Institute for Mother and Child Health Care* di Belgrado nel giugno 2003, dove è stata sottoposta a esami ematochimici che hanno mostrato: GB: 7500/mm³ con più del 70% di blasti, PLT 97000/mm³ e Hb: 12.7 g/d, e aspirato osteomidollare che ha rilevato un'infiltrazione superiore al 90% di linfoblasti patologici con morfologia FAB L1-L2. L'analisi cariotipica e immunofenotipica che sono state eseguite su sangue midollare hanno permesso di porre diagnosi di Leucemia Linfoblastica Acuta sottotipo pro-B (CD19+, CD10-). Per questo motivo J. è stata trattata con regimi chemioterapici secondo protocollo ALL IC BFM 2002, per un periodo di tempo compreso tra giugno 2003 e maggio 2005, con raggiungimento della remissione di malattia. Due anni dopo per comparsa di manifestazioni emorragiche la piccola è stata sottoposta ad una nuova valutazione clinica e laboratoristica che ha dimostrato una condizione di pancitopenia (PLT 66000/mm³, GB 3500/mm³, Hb 10.7 g/dL). In considerazione dei risultati ottenuti dalle analisi del liquido cerebro-spinale e dell'aspirato midollare che hanno mostrato un'infiltrazione di blasti con morfologia FAB L1, è stata posta diagnosi di recidiva di LLA pro-B combinata (sia a livello midollare, sia a livello SNC), con co-espressione di un antigene mieloido (CD15). J è stata, pertanto, avviata un nuovo trattamento chemioterapico in accordo con il protocollo ALL-REZ BFM 96, dal maggio 2007 al dicembre 2007, e allo stesso tempo alla tipizzazione dell'HLA. Tuttavia, non è stato trovato nessun donatore a lei compatibile, né nel Registro serbo dei donatori di midollo, né tra i familiari, dal momen-

to che il fratello più grande di J. non è stato considerato un candidato idoneo a causa del trattamento chemioterapico da lui ricevuto per lo sviluppo, all'età di 2 anni, della medesima patologia. Vista la non possibilità di garantire a J. una terapia di consolidamento fondata sulla procedura trapiantologica la paziente è stata sottoposta a una terapia di mantenimento con methotrexate e thioguanina a partire dal febbraio 2008. Al termine di tale trattamento, nel settembre 2009, ripetendo gli esami ematochimici, è emersa una condizione di pancitopenia (Hb 10.2 g/dL, GB 3100/mm³, PLT 40000/mm³) e all'aspirato midollare un quadro compatibile con sindrome mielodisplastica con trisomia del cromosoma 8. La valutazione immunofenotipica ha posto in rilievo la presenza di una popolazione cellulare patologica, con il seguente profilo: CD34 52%, HLA-DR 56%, CD10 2%, CD19 1%, cyCD79a <1%, CD20 1%, CD22 <1%, Scd3 <1%, CD7 1%, CD8 <1%, CD4 <1%, CD2 <1%, CD5 1%, MPO 75%, CD13 87%, CD33 56%, CD14 4%, CD15 8%, CD11b 10%, CD41 <1%, CD61 <1%, pertanto espressivo della natura mielomonocitica del clone blastico. Per tale ragione è stata posta diagnosi di Leucemia Mieloide Acuta terapia-correlata secondaria a sindrome mielodisplastica e la piccola è stata indirizzata all'attenzione dell'U.O. di Oncematologia Pediatrica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. All'ingresso in reparto le sue condizioni generali erano discrete, presentava una temperatura pari a 38°C, con cute secondo etnia e mucose normoidratate. L'obiettività addominale mostrava una splenomegalia massiva con margine splenico alla linea ombelicale traversa, un margine epatico palpabile a 2 cm dall'arcata costale. Le stazioni linfonodali superficiali erano apparentemente indenni. L'obiettività cardiaca rilevava toni cardiaci validi, ritmici, con pause apparentemente libere da soffi. All'obiettività toracica, murmure vescicolare diffuso su tutti gli ambiti, senza rumori patologici. Cavo orale in ordine.

Dal punto di vista terapeutico J. è stata sottoposta a cicli chemioterapici in accordo con lo schema FLAN, comprendenti fludarabina, citosina arabinoside (ARA-C) e mitoxantrone, ed è stata avviata alla procedura di trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE). Vista la persistenza della splenomegalia nonostante il trattamento chemioterapico, è stato programmato intervento di splenectomia, effettuato presso l'U.O. di Chirurgia Pediatrica. La terapia di condizionamento al trapianto, effettuata nel maggio 2010, ha previsto la somministrazione di busulfano, melphalan e ciclofosfamide ed è stata nel complesso ben tollerata. Nel giugno 2010, vista la mancanza di un donatore compatibile a J. anche nel registro italiano, si è deciso di intraprendere un trapianto aploidentico T-depleto dalla madre della paziente.

L'attecchimento dei neutrofili è avvenuto a circa 17 giorni dal trapianto, mentre quello piastrinico si è verificato a circa 13 giorni. L'aspirato midollare effettuato a luglio 2010 ha dimostrato un completo attecchimento cellulare trilineare e l'assenza di cellule atipiche. Il chimerismo, che è stato eseguito su sangue periferico a distanza di un mese dal trapianto, è risultato completo e, pertanto, indicativo del buon risultato di tale procedura. J. è stata dimessa nel luglio 2010 in buone condizioni generali e con i seguenti esami ematochimici: GB. 7800/mm³; neutrofili 900/mm³; Hb 11.2 gr/dl; PLT 129000/mm³.

Discussione

L'inquadramento del paziente affetto da LAM prevede, primariamente, oltre ad anamnesi ed esame obiettivo, l'esecuzione dell'esame emocromocitometrico, che nella maggior parte dei casi presenta leucocitosi associata ad anemia e piastrinopenia, ma può dimostrare anche anemia e piastrinopenia con leucociti nella norma o pancitopenia. Di fondamentale importanza è la valutazione della coagulazione (attività protrombinica, tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), tempo di protrombina (PT), fibrinogeno e peptidi di degradazione del fibrinogeno (FDP)), al fine di individuare con tempestività

l'eventuale presenza di una coagulazione intravascolare disseminata. Inoltre, per definire la diagnosi di LAM, occorre eseguire uno striscio di sangue periferico e un mieloaspirato, con valutazione morfologica della cellularità e quantificazione dei blasti (che devono essere maggiori o uguali al 20% della cellularità totale nel sangue o nel midollo osseo). Per la classificazione dei sottotipi di LAM e per la definizione della prognosi la diagnostica moderna prevede, in aggiunta, l'esecuzione su cellule midollari dell'analisi immunocitochimica, immunofenotipica, citogenetica e molecolare. Il riscontro di t(8;21), inv(16), t(16;16) o t(15;17) è diagnostico delle rispettive forme di leucemia anche se i blasti sono inferiori al 20%; allo stesso modo la presenza di un sarcoma mieloide pone diagnosi di LAM anche quando, a livello di sangue o midollo osseo, i blasti non siano elevati [8].

La prognosi dei bambini affetti da LAM è migliorata significativamente durante le ultime tre decadi, come si desume dai *trial* del *Medical Research Council*. I tassi di completa remissione (CR) corrispondono attualmente all'80-90% e quelli di sopravvivenza complessiva al 60%. Il notevole miglioramento che si è riscontrato negli indici di sopravvivenza dei bambini affetti da LAM riflette l'uso di terapie chemioterapiche di induzione progressivamente più intense, seguite da un trattamento post-remissione con antracicline addizionali e citarabina ad alte dosi o regimi mieloablativi seguiti da trapianto di cellule staminali emopoietiche.

La stratificazione del rischio nei pazienti affetti da LAM, che prevede la distinzione essenziale in un gruppo di bambini ad alto rischio (HR, *high risk*) e un gruppo a rischio standard (SR, *standard risk*), influenza le strategie terapeutiche che possono essere adottate e, in particolare, è utilizzata per identificare i pazienti che potrebbero trarre beneficio da un trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche [10].

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) rappresenta il trattamento curativo di maggior successo nella LAM: questa proprietà è legata al forte effetto *graft-versus-leukemia* che il trapianto può produrre e al fatto che risulta efficace anche nei confronti della ricaduta di malattia. Tutti gli studi clinici controllati fino ad ora pubblicati hanno documentato che il trapianto allogenico fornisce risultati superiori, in termini di probabilità di sopravvivenza libera da malattia (DFS), rispetto ad un consolidamento chemioterapico o basato su procedure di trapianto autologo [11]. Il suo potenziale beneficio, tuttavia, deve essere soppesato con il rischio di mortalità legato al trapianto stesso e con le sue sequele tardive. La maggior parte dei gruppi di ricerca riserva questo tipo di trattamento, in prima remissione, ai bambini che presentano una LAM che non abbia una t(8;21) o una inv(16), o che non sia una leucemia acuta promielocitica o una LAM associata a sindrome di Down; si può quindi affermare che queste categorie di pazienti non sono candidate al TCSE in prima remissione e che questo trattamento sia sostanzialmente riservato ai bambini che rientrano nei gruppi a rischio più elevato.

Così come è avvenuto nel *management* del caso clinico precedentemente riportato, assume notevole importanza la gestione della terapia di supporto e delle complicanze che possono svilupparsi con tale patologia: al momento della diagnosi di LAM i bambini possono sviluppare complicanze importanti quali sanguinamento, fenomeni trombotici legati a leucostasi, sindrome da lisi tumorale e infezioni. Le prime tre vengono affrontate con l'uso di trasfusioni piastriniche, di idratazione importante, di farmaci che riducono l'assorbimento di fosfati e inibiscono la formazione di acido urico e di chemioterapia precoce. Le complicanze infettive al momento della diagnosi e durante la terapia rimangono la causa principale di morbidità e mortalità [12]. A causa dell'elevato rischio di sepsi, la maggior parte dei medici è concorde nell'ospedalizzare e trattare con una terapia antibiotica ad ampio spettro endovenosa (cefalosporine di terza o quarta generazione o vancomicina) tutti i bambini che sviluppano una neutropenia febbrile in un contesto di LAM. In questi pazienti risultano particolarmente problematici agenti infettivi quali gli Streptococchi *Viridans*, fisiologicamente presenti a livello della mucosa orale, gastrointestinale e vaginale, che possono subire processi di virulentazione importante. I bambini che presentano segni evidenti di infezione o sepsi da *Pseudomonas aeruginosa* dovrebbero ricevere una terapia a base di un aminoglicoside e i pazienti che manifestano intenso dolore addominale, segni di in-

fiammazione del cieco o un'infezione nota da *Bacillus Cereus* dovrebbero essere trattati con un carbapenemico (imipenem o meropenem) piuttosto che con una cefalosporina. Inoltre la patologia leucemica si associa ad un elevato rischio di infezioni fungine e, per questo motivo, i bambini dovrebbero ricevere una terapia empirica antifungina con amfotericina B o sue formulazioni lipidiche, un derivato triazolico (voriconazolo o posaconazolo), o un echinocandina (caspofungin o micafungin). In particolare, il trattamento della LAM è associato ad un rischio elevato di aspergilloso polmonare, ma poiché un quadro polmonare caratterizzato da infiltrati multipli può essere causato anche da batteri, virus (CMV), legionella e *Pneumocystis Carinii Pneumoniae*, è quanto mai opportuna la messa in atto di misure diagnostiche particolarmente aggressive e tempestive. Queste comprendono la TC ad alta risoluzione, la broncoscopia con biopsia o lavaggio broncoalveolare ed anche una biopsia polmonare preferibilmente per via toracoscopica. L'uso del fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) può essere preso in considerazione per cercare di ridurre la durata della neutropenia nei pazienti in pericolo di vita per infezione batterica o fungina grave.

Dal momento che la polichemioterapia induce vomito, mucosite e infezioni che comportano una significativa perdita di peso, questa dovrebbe essere trattata con una pronta supplementazione dapprima per via enterale, con opportuni aggiustamenti della dieta (per esempio, il lattosio non va somministrato), e poi, eventualmente, parenterale. Poiché il melphalan compete con la fenilalanina per l'ingresso nelle cellule, è opportuno non somministrare aminoacidi almeno un giorno prima e due giorni dopo la somministrazione del farmaco. Alla nutrizione si associa l'importante profilassi con antiemetici per prevenire la nausea e il vomito e una meticolosa igiene del cavo orale che si avvalga dello spazzolamento dentario, almeno fino a quando le piastrine sono $>50 \times 10^9/l$, di sciacqui con bicarbonato e soluzioni saline, di collutori a base di clorexidina. In condizioni di mucosite severa si richiama l'attenzione sull'opportunità di un uso liberale di farmaci analgesici e, in particolare, dal momento che la stomatite da *Herpes Virus* può essere facilmente confusa con la mucosite indotta da farmaci, è raccomandabile la ripetizione frequente di colture per indagini virologiche; una terapia anti-erpetica e anti-fungina deve essere instaurata laddove risulti indicata.

Ulteriori importanti misure profilattiche da instaurare sono: la prevenzione e il trattamento del dolore in accordo con le linee guida della terapia antalgica; la somministrazione di desametasone in soluzione oftalmica, durante e per le 24-48 ore successive all'infusione di Ara-C, per prevenire la congiuntivite indotta da tale farmaco; l'esecuzione di attività fisica giornaliera, laddove sia possibile, per mantenere una mobilità osteo-articolare ottimale; la posticipazione delle vaccinazioni fino al completamento del protocollo e alla ripresa di una completa immunocompetenza; nelle femmine mestruate la soppressione del flusso mestruale tramite LH inibitori durante tutta la durata del trattamento e, comunque, fino a quando la conta piastrinica non sia $>40-50 \times 10^9/l$ senza supporto trasfusionale. La terapia della LAM è di solito associata ad uno stato di mielosoppressione protratta e severa e ad altre complicazioni; per questa ragione, i bambini affetti da LAM devono essere trattati in centri di oncematologia pediatrica altamente specializzati, soprattutto nella terapia di supporto (trasfusionale, anti-infettiva, nutrizionale, psicologica). Con l'incremento della probabilità di sopravvivenza aumenta la necessità di porre attenzione agli effetti collaterali a lungo termine dei vari trattamenti. In questa prospettiva il trapianto di CSE rappresenta, comunque, il trattamento di maggior successo nella cura di tale patologia.

Tabelle e figure

Tabella 1. Classificazione French-American-British (FAB).

| SIGLA | LAM | CRITERI MORFOLOGICI |
|--|---|---|
| M0* | <i>Indifferenziata</i> | MPO <3% NAE negativa |
| M1 | <i>Mieloblastica senza maturazione</i> | Blasti >90% nel midollo esclusi eritroblasti; <10% componente monocitaria; <10% granulociti, MPO >3% |
| M2 | <i>Mieloblastica con maturazione</i> | Blasti 30<90%; granulociti >10%; monociti <20% (NE), MPO >3% |
| M3** | <i>Promielocitica</i> | >20% promielociti anomali ipergranulari (corpi di Auer), MPO>3% |
| M3v** | <i>Promielocitica variante ipogranulare</i> | Nuclei reniformi, granulazioni fini nel citoplasma, poco visibili al MO, ma MPO +++, MPO >3% |
| M4 | <i>Mielomonocitica</i> | Blasti >30%, NE componente granulocitaria 20<80%, componente monocitaria 20<80%, >5x10 ⁹ /l monociti nel sangue periferico o lisozima elevato, MPO >3% |
| M4 eo | <i>Mielomonocitica con ipereosinofilia</i> | Criteri per M4 associati a eosinofili anormali con granuli eosinofili e basofili, MPO >3% |
| M5a | <i>Monoblastica</i> | >80% NE componente monocitaria; monoblasti >80% della componente monocitaria, NAE positiva |
| M5b | <i>Monocitica</i> | >80% NE componente monocitaria; monoblasti <80% della componente monocitaria NAE positiva |
| M6 | <i>Eritroleucemia</i> | Cellule eritroidi >50% delle cellule midollari; blasti >30% NE |
| M7*** | <i>Megacarioblastica</i> | Blasti >30% NE; megacarioblasti, <i>blebs</i> , (mielofibrosi) |
| <p>*M0:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPO e SBB < del 3% in citochimica; • <i>markers</i> B e T-lineage negativi (ivi compresi CD3 e CD22 intracitoplasmatici); • CD13 e CD33 positivi in circa il 60% e 80% rispettivamente dei pazienti; co-espressione di CD13 e CD33 in circa il 40% dei casi; almeno uno dei due antigeni deve essere espresso per la diagnosi; • CD13 più sensibilmente dimostrato da tecniche immunocitochimiche (immunoperossidasi e APAAP) che dalla citometria a flusso; CD117, CD7 e TdT riscontrati nel 55, 41 e 46% dei casi rispettivamente. <p>**M3:</p> <p>L'identificazione di questo sottotipo è critica per il rischio emorragico potenzialmente fatale che può comparire prima o durante la terapia di induzione.</p> <p>***M7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Megacarioblasti > 30% MO; blebs citoplasmatici e fibrosi midollare; • Positività per CD61, CD42, CD41 e antigene fattore VIII-relato; • Possono inoltre essere utili la dimostrazione ultrastrutturale di perossidasi piastrinica o del <i>subset</i> di cellule CD34+ è CD38+, e la biopsia ossea. | | |

Tabella 2. Classificazione WHO.

| |
|--|
| <p><i>LAM con anomalie genetiche ricorrenti:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • LAM con t(8;21)(q22;q22); (RUNX1-RUNX1T1) • LAM con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); (CBFB-MYH11) • Leucemia acuta promielocitica (APL) con t(15;17)(q22;q12); (PML;RARA) • LAM con t(9;11)(p22;q23); (MLLT3-MLL) • LAM con t(6;9)(p23;q34); (DEK-NUP214) • LAM con inv(3)(q21;q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); (RPN;EVI1) • LAM (megacariocitica) con t(1;22)(p13;q13); (RBM15-MKL1) • forma provvisoria: LAM con gene NPM1 mutato • forma provvisoria: LAM con gene CEBPA mutato |
| <i>LAM con alterazioni correlate a sindromi mielodisplastiche</i> |
| <i>Neoplasie mieloidi correlate a terapie</i> |
| <p><i>LAM non altrimenti specificate:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • LAM con differenziazione minima • LAM senza maturazione • LAM con maturazione • Leucemia mielomonocitica acuta • Leucemia monoblastica/monocitica acuta • Leucemia acuta eritrocitica: leucemia eritrocitica pura • eritroleucemia • Leucemia acuta megacariocitica • Leucemia acuta basofilica • Panmielosi acuta con mielofibrosi |
| <i>Sarcoma mieloide</i> |
| <p><i>Proliferazioni mieloidi correlate a sindrome di Down:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mielopoiesi anormale transitoria • LAM associata a sindrome di Down |

Bibliografia

1. Burgio GR, Pession A. Ematologia e oncoematologia pediatrica. *UTET S.p.a.* 2001.
2. Glave J, Goubin A, Auclerc MF et al. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:97-103.
3. Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO et al. Acute myeloid Leukaemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010;24:35-63.
4. Korte JE, Hertz-Picciotto I, Schultz MR et al. The contribution of benzene to smoking-induced leukaemia. *Environ Health Perspect* 2000;108(4):333-339.
5. Mills PK, Zahm SH. Organophosphate pesticide residues in urine of farmworkers and their children in Fresno Country, California. *Am J Ind Med* 2001;40(5):571-577.
6. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 2003;101(3):822-826.
7. Bader-Meunier B, Tchernia G, Mielot F et al. Occurrence of myeloproliferative disorder in patients with Noonan syndrome. *J PEdiatr* 1997;130(6):885-889.
8. McKenney AH, Arber DA et al. Acute Myeloid Leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23:633-654.
9. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Lyon:IARC Press* 2008.
10. Lowenberg B. Acute myeloid leukaemia: the challenge of capturing disease variety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;2008:1-11.
11. Testi AM, Biondi A, Lo CF et al. GIMEMA-AIEOP AIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood* 2005;106:447-453.
12. Sung L, Lange BJ, Gerbing RB et al. Microbiologically documented infections and infections-related mortality in children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2007;110:3532-3539.