

LAL EARLY PRE-T

LAL-T 15% pediátrica
LAL-T 25 % adultos



SV 75-80%
SV 50-60%

Lancet Oncol. 2009 February ; 10(2): 147–156. doi:10.1016/S1470-2045(08)70314-0.

EARLY T-CELL PRECURSOR LEUKEMIA: A SUBTYPE OF VERY HIGH-RISK ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IDENTIFIED IN TWO INDEPENDENT COHORTS

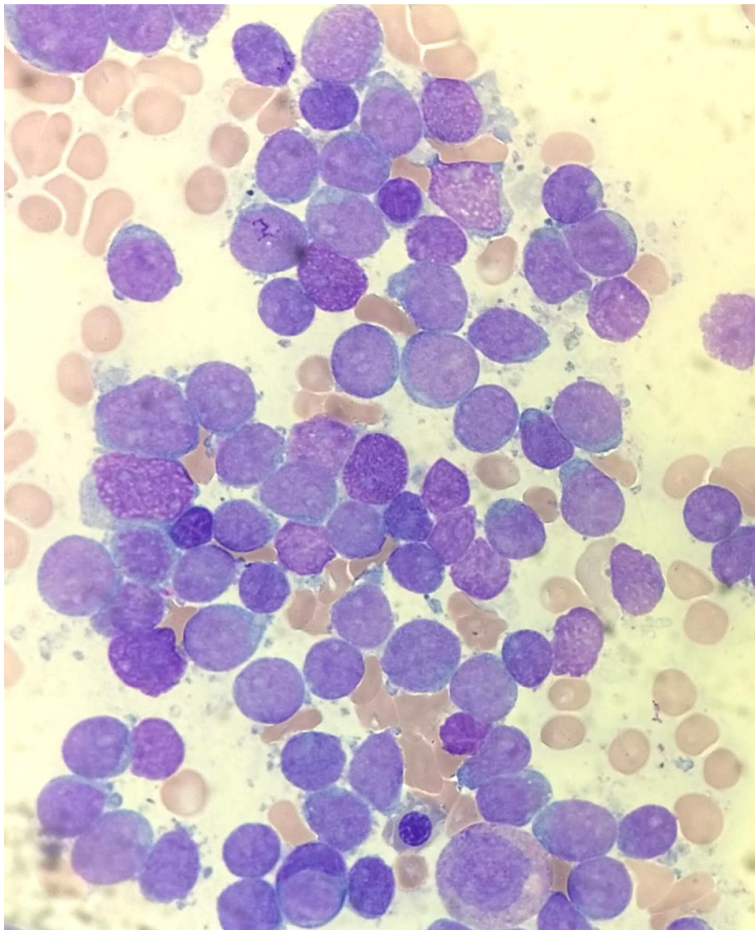
Elaine Coustan-Smith, M.S.¹, Charles G. Mullighan, M.D.², Mihaela Onciu, M.D.², Prof.

5-17% niños y 7,4% adultos

Más fallo al tratamiento de inducción
Menos SG y SLP

CASO CLÍNICO

Mujer
22 años



10 días de evolución

- Cefalea
- Sensación distérmica
- Odinofagia y expectoración amarillenta
- Gingivorragia y equimosis espontáneas

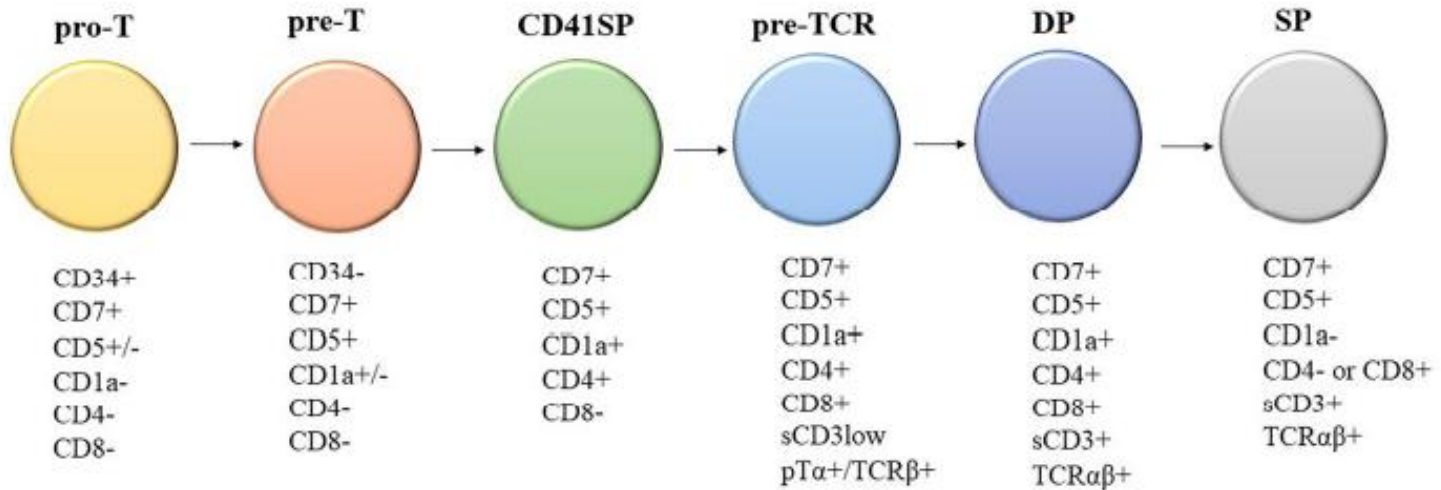
Leucocitos $167,2 \times 10^9/L$

Hemoglobina 9,9 g/dL

Plaquetas $29 \times 10^9/L$

- 82,99% de células inmaduras CD34+
- CD3ic+, CD7+
- CD8-, CD1a-
- CD5 52,84%
- CD34 y CD33 >25%

FISIOPATOLOGÍA



¿Derivada de precursores tímicos tempranos?

Potencial de diferenciación T y mieloide

Entidad independiente – OMS 2016

DIAGNÓSTICO POR CITOMETRÍA DE FLUJO

CD1a y CD8 negativos

CD5 neg/débilmente positivo (<75%)

≥1 marcadores mieloides/stem cell (CD34, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b y/o CD65 ≥25%)

CD7 POSITIVO

CD3ic POSITIVO

¿CD2 y CD4?

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL POR CMF

LA de fenotipo mixto T/mieloide

LAL/ LBL-T

Diagnosis	Markers
MPAL(My+T)	
Myeloid	Myeloperoxidase or monocytic differentiation: at least 2 of the following markers: Lys, CD11c, CD14, CD64, NSE
T-cell	Cytoplasmic CD3 or surface CD3
ETP-ALL	Positive: CD7, CD2, cCD3, at least 1 or more of the myeloid/stem-cell markers: CD34, CD117, HLADR, CD13, CD33, CD11b, CD65. CD5 ^{weak+/-} Negative: MPO, CD1a, CD8, Lys, and NSE on IHC
T-LBL/ALL	Positive: TdT, CD7, CD2, CD5, cytoplasmic and/or surface CD3, CD1a, CD43 When TdT ⁻ : CD3, CD34, CD1a, CD10, CD4, CD8, CD99, Ki-67 need evaluation. Importantly, myeloid markers CD117, CD33, Lys, and MPO, need to be included

¡MPO!

TdT + determinación de CD3c, CD7 y MPO

¿Qué panel?

TABLE 4 | AIEOP-BFM consensus antibody panel for pediatric ALL (22).

Intracellular antigens	CD3, CD22, CD79a, cytoplasmic Mu-chain, MPO, lysozyme (if available)
Surface antigens	CD2, CD3, CD5, CD7, CD10, CD19, CD20; CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD33, CD64, CD65, CD117; CD34, CD56, HLA-DR For T-ALL: CD1a, CD4, CD8, TCR alpha/beta, TCR gamma/delta For B-ALL: Kappa and lambda light chain

Needs to be combined with CD45.

Revisión 2021 – Chun-Fung Sin et al

ALL cases must be positive for cytoplasmic CD3 positive and CD7 plus the following:

Mandatory criteria (All of the criteria must be present):

1. CD1a negative
2. CD8 negative
3. Surface CD3 negative
4. TCR alpha/beta and TCR gamma/delta negative
5. CD5 negative or dim (<75% of blasts positive)
6. One or more stem cell/myeloid antigens as stated in WHO classification (CD34, HLA-DR, CD13, CD33, CD117, CD11b, and CD65)

Positivity of these markers do not exclude the diagnosis of ETP-ALL CD2, CD4, CD10

GENÉTICA

FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

Gen	Alteración
GATA3	Mutaciones inactivantes 33%
HOXA	Sobreexpresión 30-40%. Menor SG, más recaídas
LMO2	Sobreexpresión + LYL1 → 36,8%

Bloqueo de la diferenciación de los timocitos

Desarrollo y diferenciación de los timocitos

REORDENAMIENTOS GENÉTICOS

MEF2C 50%: Aumento de LMO2 y LYL1

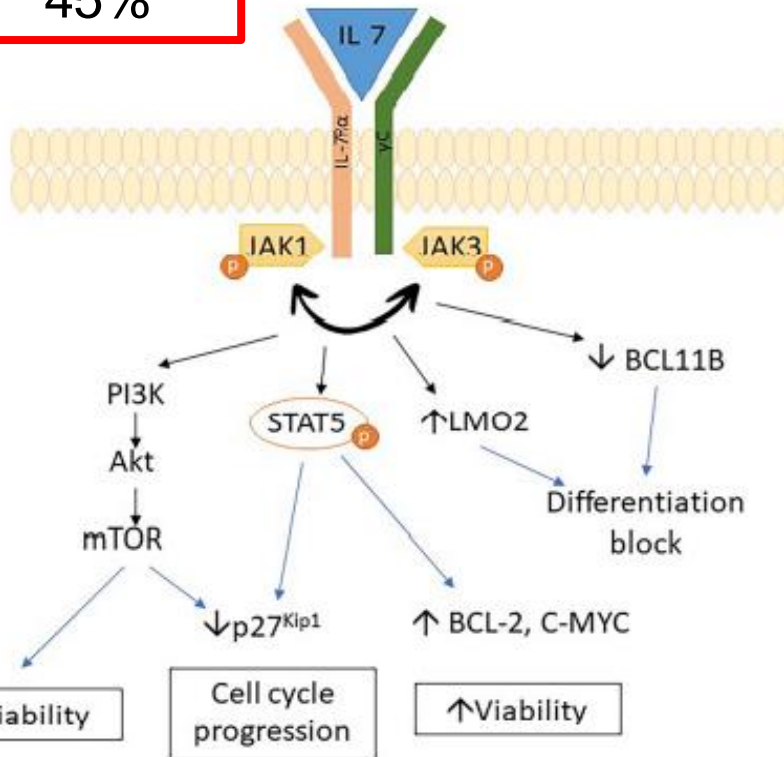
KMT2A: Aumento de HOXA

GENÉTICA

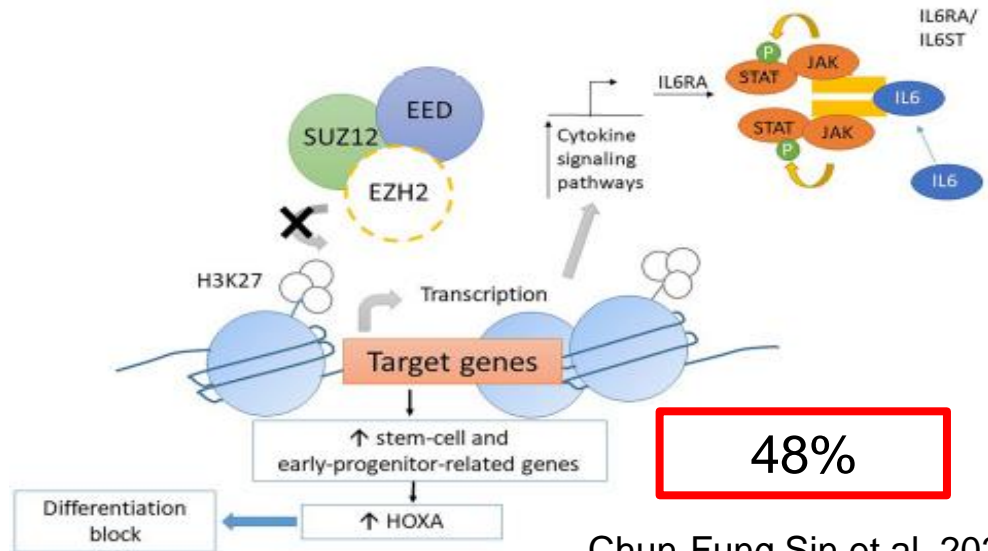
VÍAS DE SEÑALIZACIÓN

MODIFICADORES EPIGENÉTICOS (las mutaciones más frecuentes)

45%



EED	Mutaciones inactivantes
EZH2	Mutaciones inactivantes
SUZ12	Mutaciones inactivantes



48%

T-lymphoid/myeloid mixed phenotype acute leukemia and early T-cell precursor lymphoblastic leukemia similarities with *NOTCH1* mutation as a good prognostic factor

Diferencias con LA de fenotipo mixto T/mieloide:

Gen fusión *STIL-LAL1*

Mutaciones *FBXW7*

Deleciones *CDKN2A/B*

Diferencias con LAL-T

NOTCH1 menos prevalente

Más prevalentes:

FLT3 y *DNMT3A*

MEF2C y *KMT2A*

Reguladores epigenéticos

No en LAL-T:

IL7R

JAK3

RUNX1

EZH2

EED

CONCLUSIONES

- La ETP es una entidad independiente de baja prevalencia.
- Su SG y SLP es inferior respecto al resto de LAL-T.
- La citometría de flujo conforma la base del diagnóstico por su inmunofenotipo característico.
- El perfil génico es único, siendo más similar al de las LAM.
- No hay una terapia establecida.
- La estratificación del riesgo nos podría ayudar a reconocer pacientes subsidiarios de intensificación del tratamiento y candidatos a trasplante alogénico.