



UNIVERSIDAD DEL SURESTE

Leucemia mieloide crónica

Valente Trujillo Sandoval

 UDS Mi Universidad

 @UDS_universidad

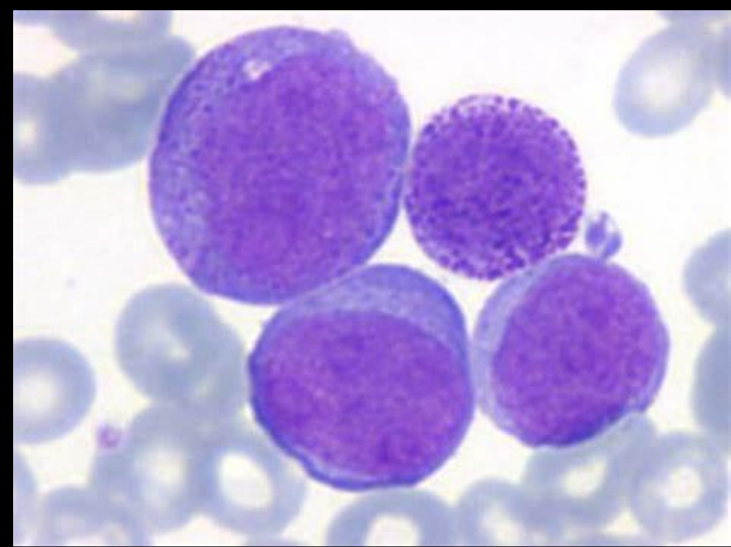
www.uds.mx

Mi Universidad

Tel. 01 800 837 86 68

Conce

Es una neoplasia mieloproliferativa crónica clonal con origen en una célula madre pluripotencial común a las tres series hematopoyéticas, se observa una intensa proliferación de la serie granulocítica en la medula ósea, la sangre periférica y otros órganos hematopoyéticos (sobre todo, el bazo).



En casi todos los pacientes existe una anomalía cromosómica en los progenitores hematopoyéticos (el cromosoma Filadelfia o Ph) o una alteración molecular (el oncogen *BCR/ABL*), lo que confiere a la LMC una gran personalidad.



Etiológ ia

Aunque esta enfermedad puede aparecer tras la exposición a

radiaciones ionizantes



presencia del cromosoma Ph



agentes químicos



no solo en los precursores granulocitos, sino también en los eritrocitos, megacariocitos y linfocitos B.

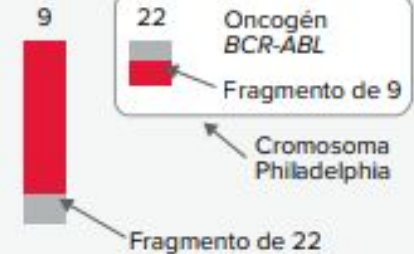
indica que el trastorno que origina la LMC radica en la célula madre común a todas las células hematopoyéticas

Translocación de los cromosomas 9 y 22

Cromosomas normales



Cromosomas en la leucemia mieloide crónica

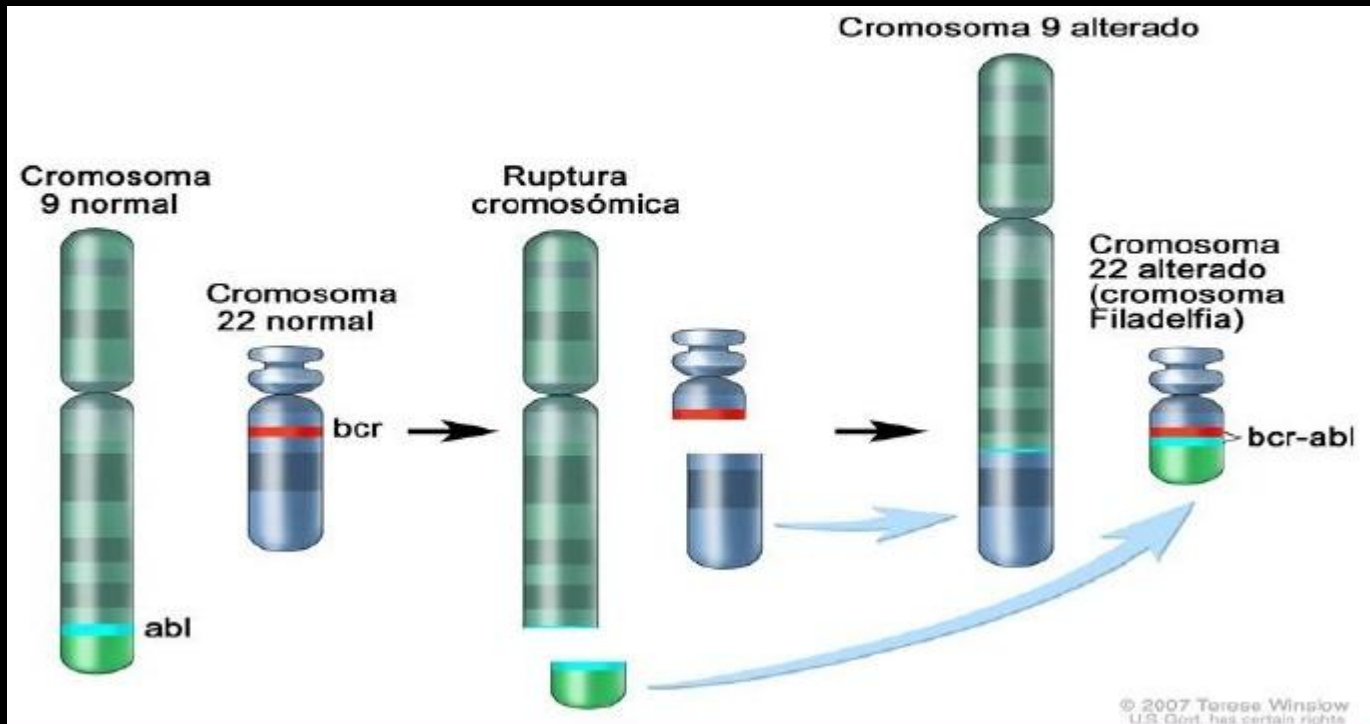


EI

Cromosoma

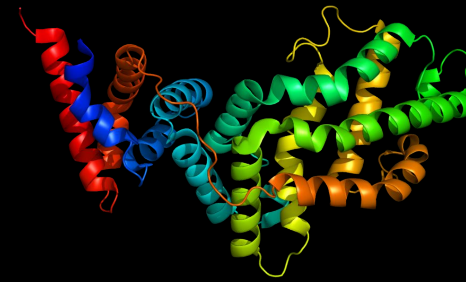
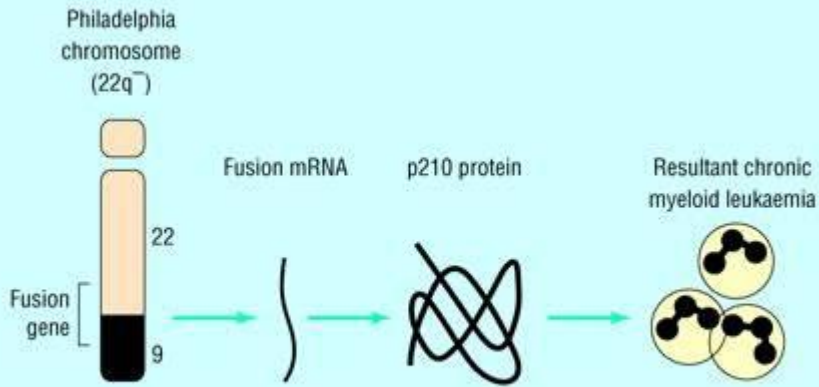
es un trastorno adquirido. Consiste en un cromosoma 22 de menor tamaño, debido a la pérdida de parte del material de sus brazos largos por translocación al cromosoma 9.

Ph



la translocacion entre los cromosomas 22 y 9 es reciproca, ya que el cromosoma 9 transfiere a su vez una pequena porcion de sus brazos largos al 22.

Dicho material constituye el protooncogen *ABL* que, al unirse a la region *BCR* del cromosoma 22, da origen al oncogen *BCR-ABL*.



Este sintetiza un RNA mensajero quimerico, que codifica la sintesis de una proteina con actividad tirosin-cinasa aumentada.

proteina p210



epidemiol ogía

15%-20% del total de leucemias y su incidencia en los países occidentales se estima en 1 caso por 100 000 habitantes y año.

- La LMC aparece a cualquier edad, pero es más frecuente en las edades media y avanzada de la vida y rara en la infancia.
- La edad mediana de aparición es de 50-55 años y la incidencia máxima se da entre los 30 y los 70.
- Predomina ligeramente en varones.





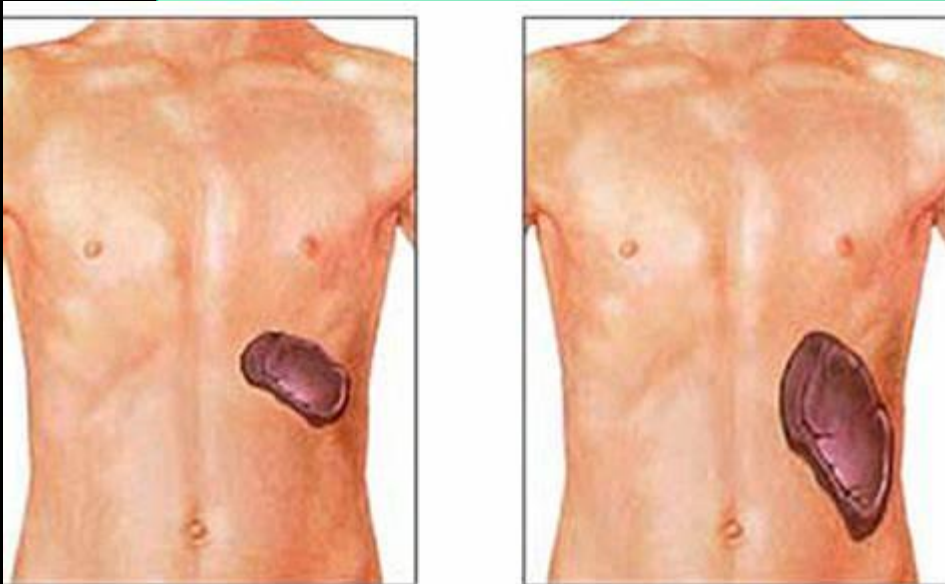
Cuadro clínico

Formas

clínicas

- precede a menudo de un período de varios meses en que los pacientes presentan síntomas inespecíficos atribuibles a un estado de hipermetabolismo provocado por el aumento del recambio granulocítico, o bien molestias por la esplenomegalia
- Otras manifestaciones clínicas, como dolores óseos, hemorragias, crisis de gota, litiasis renal, priapismo o síntomas de leucostasis por hiperleucocitosis son menos frecuentes.
- es la crisis blástica inicial, en pacientes en quienes la fase crónica de la enfermedad ha pasado inadvertida.
- En algunos casos el cuadro remeda una leucemia aguda y en otros, con localización extramedular de la crisis blástica puede confundirse con un linfoma.

- ❖ La presencia de datos como esplenomegalia, basofilia, mielema o trombocitosis permite sospechar el diagnóstico de LMC, que confirmara la demostración del cromosoma Ph en la medula ósea o el órgano afecto.
- ❖ El dato mas constante de la exploracion fisica es la esplenomegalia,
- ❖ Su tamaño suele guardar relación con la cifra de leucocitos.
- ❖ En un 10% de los casos se detecta hepatomegalia, por lo general moderada.



Tradicionalmente se distinguian dos formas de

convencional

Ph-positiva

pacientes presentan en realidad una mielodisplasia, mientras que en otros se detecta reordenamiento BCR-ABL.

Ph-negativa. atípica

pocos pacientes (menos del 3% del total) tienen una LMC Ph-negativa y presentan una evolución diferente (con menor frecuencia de crisis blástica) y un peor pronóstico.

En la infancia se reconocen dos

forma adulta

afecta a niños mayores de 5 años, es Ph positiva y resulta indistinguible de la LMC del adulto

forma juvenil


es en realidad una leucemia mielomonocítica subaguda o crónica de la infancia, con ciertos rasgos característicos, como la edad de los pacientes inferior a 5 años

Erupciones cutáneas, adenopatías u otras localizaciones leucémicas extramedulares, el menor grado de leucocitosis, la ausencia de basofilia, la monocitosis, la frecuente plaquetopenia, alteraciones en los antígenos eritrocitarios, la resistencia al tratamiento y la corta supervivencia.

LA CRISIS BLASTICA INICIAL DE LA LMC

en sus dos variantes de pseudoleucemia aguda y pseudolinfoma,

Se ha descrito una *forma neutrofílica de la LMC*, semejante a la leucemia neutrofílica crónica pero Ph-positiva y asociada por lo general al transcrito c3/a2 (e19/a2) del gen *BCR-ABL*, que codifica la proteína tirosin-cinasa p230.



Fases de la leucemia mieloide crónica

FASE CRÓNICA

La mayoría de los pacientes reciben el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en la fase crónica de la enfermedad.

Las personas con leucemia mieloide crónica en fase crónica:

- Pueden o no presentar síntomas
- Tienen una cantidad elevada de glóbulos blancos
- Suelen responder bien al tratamiento
- Si la leucemia mieloide crónica no se trata, progresará con el tiempo de la fase crónica a la fase acelerada.

FASE ACELERADA.

La cantidad de células blásticas inmaduras aumenta y a veces ocurren cambios cromosómicos nuevos, además del cromosoma Ph.

Las personas con leucemia mieloide crónica en fase acelerada pueden tener:

- Un conteo de basófilos (un tipo de glóbulo blanco) que constituye más del 20 por ciento de las células en el torrente sanguíneo
- Un conteo alto de glóbulos blancos
- Un conteo muy alto o muy bajo de plaquetas
- Agrandamiento del bazo.

- ❑ Anemia
- ❑ Anomalías cromosómicas adicionales
- ❑ Cambios cromosómicos (mutaciones) nuevos en las células de leucemia mieloide crónica
- ❑ En la fase acelerada, la cantidad de células de leucemia aumenta rápidamente, lo cual produce síntomas como fatiga, fiebre, pérdida de peso y agrandamiento del bazo.
- ❑ Si no se trata la leucemia mieloide crónica en la fase acelerada, se transformará con el tiempo a la fase blástica.



Diagnóstico

ico

FASE BLÁSTICA

se presenta de la misma manera y tiene el mismo comportamiento clínico que el tipo agudo de la leucemia mieloide.

Las personas con leucemia mieloide crónica en fase blástica pueden tener:

- ❑ Anemia
- ❑ conteo muy alto de glóbulos blancos
- ❑ Un conteo muy alto o muy bajo de plaquetas
- ❑ Células blásticas que se han diseminado fuera de la sangre y/o la médula ósea a otros tejidos y órganos
- ❑ Células de leucemia mieloide crónica con anomalías cromosómicas nuevas
- ❑ Síntomas tales como:

Fiebre Fatiga Falta de aliento Dolor abdominal Dolor en los huesos
Agrandamiento del bazo Inapetencia y pérdida de peso Sangrado Infecciones

El dato mas caracteristico es la leucocitosis, por lo general entre 50 y $150 \times 10^9/L$

La basofilia es constante y la eosinofilia mas rara.

Suele existir anemia moderada.

La proporcion de blastos en sangre periferica es habitualmente pequena (0%-5%).

Las plaquetas son casi siempre normales o estan elevadas (40% de los casos) y presentan alteraciones en su funcionalismo

lo que explica la tendencia a las hemorragias

Puede observarse desgranulación de los neutrófilos, pseudo-Pelger-Huet y anisocitosis y poiquilocitosis.

El aumento en los valores séricos de vitamina B12, transcobalaminas y LDH es constante y, como el del ácido úrico, refleja el incremento del recambio granulocitario.

En el examen del aspirado medular se observa un intenso aumento de la celularidad hematopoyética, en especial de la serie granulocítica, con una relación mieloeritroide notablemente aumentada.

hiperplasia megacariocítica.

se observa una notable
disminución o ausencia de la
grasa.

biopsia medular, además de
la intensa hiperplasia celular
en general y granulopoyética
en particular

focos de células granulocíticas
inmaduras. Es frecuente la
fibrosis reticulínica, rara vez tan
intensa como en la mielofibrosis,
mientras

El estudio citogenético de la médula ósea demuestra la existencia del cromosoma Ph en el 95% de los casos.

Las técnicas de análisis molecular demuestran reordenamiento *BCR-ABL* en todos los casos de LMC Ph-positiva y en un tercio de los casos de LMC Phnegativa.



Pronóst
ico

- ❑ La fase de la enfermedad :Los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase acelerada o blástica tienen un pronóstico menos favorable que aquellos con la enfermedad en fase crónica.
- ❑ La edad Los pacientes de 60 años o mayores tienen pronósticos menos favorables.
- ❑ El tamaño del bazo Los pacientes con agrandamiento del bazo tienen un pronóstico menos favorable.
- ❑ El conteo de plaquetas Los pacientes con un conteo muy alto o muy bajo de plaquetas tienen un pronóstico menos favorable.

- ❑ Presencia de blastos en la sangre :Los pacientes con una cantidad alta de blastos en la sangre tienen un pronóstico menos favorable.
- ❑ Cantidades elevadas de basófilos y eosinófilos en la sangre :Los pacientes con cantidades elevadas de estos tipos de glóbulos blancos tienen un pronóstico menos favorable. Muchos de estos factores se usan en los sistemas de puntuación pronóstica para predecir el resultado del tratamiento en los pacientes con leucemia mieloide crónica.

- ❑ En el sistema Sokal, el puntaje se basa en la edad del paciente, el tamaño del bazo, el conteo de plaquetas y el porcentaje de células blásticas circulantes en la sangre periférica.
- ❑ El sistema Hasford emplea los mismos factores que el sistema Sokal para determinar el puntaje, pero también incluye el número de eosinófilos y basófilos circulantes en la sangre periférica.
- ❑ El sistema de puntuación del Estudio Europeo sobre Tratamiento y Resultados utiliza solo el porcentaje de basófilos circulantes en la sangre periférica y el tamaño del bazo.

- ❑ Los sistemas Sokal y Hasford clasifican a los pacientes en tres grupos (bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo),
- ❑ el sistema de puntuación del EUTOS solo clasifica a los pacientes en dos grupos (bajo riesgo o alto riesgo). Por lo general, los pacientes con leucemia mieloide crónica en la categoría de bajo riesgo tienen más probabilidades de presentar una respuesta favorable al tratamiento.



Tratamie
nto

Fase

Quimioterapia convencional

hidroxiurea

farmaco de administracion oral que bloquea la sintesis del DNA y provoca la detencion de las celulas en la fase S del ciclo celular.

obliga a una administracion continua.

La dosis inicial es de 30-50 mg/kg de peso y dia (1,5-3 g/dia) y la de mantenimiento oscila entre 0,5 y 1,5 g/dia, segun la sensibilidad individual.

El principal efecto secundario

la induccion de macrocitos y megaloblastosis. Clinicamente provoca con frecuencia la aparicion de ulceras orales o, mas raramente, maleolares.

Interferón

El IFN- α constituyó el tratamiento de primera línea de la LMC hasta la introducción del imatinib.

Con ese fármaco se obtenían respuestas citogenéticas completas en el 10% de los casos.

Actualmente la única indicación del interferón en la LMC es en las pacientes embarazadas, ya que no pueden recibir inhibidores de tirosin-cinasa.

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

La única medida que ha logrado hasta ahora curar la LMC es el *TPH alogénico*, en el que los progenitores proceden de la médula ósea o la sangre periférica de un donante HLA idéntico al paciente

Para que este procedimiento tenga posibilidades de éxito debe realizarse en la fase crónica y en pacientes menores de 50 años. De esta forma se obtiene una supervivencia del 60% a los 5 años, con una probabilidad de recaída del 25% a los 20 años.

Los resultados son mejores en los individuos más jóvenes y peores cuando el donante no es un familiar.

e.

Los inhibidores de tirosin-kinasa de segunda generación *dasatinib* y *nilotinib* producen respuestas hematológicas en el 80%-90% de los pacientes resistentes a imatinib y respuestas citogenéticas mayores en más de la mitad de los casos.

Dado su éxito en muchos de los pacientes resistentes a imatinib, se están realizando ensayos clínicos que comparan estos fármacos con imatinib como tratamiento de primera línea de la LMC.

Fase de

imatinib a la dosis de 600 mg/día, con lo que se consigue controlar temporalmente la enfermedad en una proporción apreciable de casos, si bien a medio plazo es frecuente la pérdida de respuesta.

En cambio, cuando la fase de aceleración aparece en un paciente que recibe imatinib, el tratamiento de elección se basa en inhibidores de tirosin-cinasa de segunda generación.

Crisis

No existe un tratamiento auténticamente efectivo para la crisis blastica.

- Las combinaciones de farmacos eficaces en la leucemia aguda mieloblastica provocan aplasias intensas y prolongadas y rara vez consiguen la remision.
- Cuando el fenotipo de los blastos es linfoide se obtiene una remision temporal en el 60% de los casos mediante la asociacion de vincristina, prednisona y adriamicina.

- ❑ El tratamiento con imatinib, a la dosis de 600-800 mg/día, permite obtener remisiones en menos del 20% de las crisis blásticas mieloides y en más del 60% de las linfoides, pero la duración de las mismas es generalmente corta.
- ❑ Los resultados han mejorado poco con los nuevos inhibidores de tirosin-quinasa.
- ❑ Dasatinib consigue respuestas con relativa frecuencia, pero habitualmente de escasa duración.