



**UNIVERSIDAD DEL SURESTE
CAMPUS TUXTLA GUTIERREZ CHIS**

**MEDICINA INTERNA
PRIMERA UNIDAD**

TEMA:

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA Y LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

ALUMNO:

ANGEL GERARDO VALDEZ CUXIM

DOCENTE:

DR. EDUARDO ZEBADUA

QUINTO SEMESTRE

MEDICINA HUMANA

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

DEFINICION:

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa crónica clonal con origen en una célula madre pluripotencial común a las tres series hematopoyéticas, si bien el cuadro clínico, biológico e histológico de la enfermedad se halla dominado por una intensa proliferación de la serie granulocítica en la médula ósea, la sangre periférica y otros órganos hematopoyéticos (sobre todo, el bazo).

ETIOLOGIA:

La etiología de la LMC se desconoce. Aunque esta enfermedad puede aparecer tras la exposición a radiaciones ionizantes o a ciertos agentes químicos, como el benceno, pocas veces existe un antecedente de este tipo. La presencia del cromosoma Ph no sólo en los precursores granulocíticos, sino también en los eritrocíticos, megacariocitos y linfocitos B (y en algunos de los T), indica que el trastorno que origina la LMC radica en la célula madre común a todas las células hematopoyéticas. El estudio de las isoenzimas de la G-6-PD en mujeres heterocigotas para dicha enzima apoyaría esta hipótesis ya que, mientras en las células hematopoyéticas se detecta una única isoenzima, los fibroblastos y el resto de las células tienen tanto la isoenzima A como la B.

MUTACIONES FRECUENTES:

Evidencia adicional del carácter clonal de la LMC la ha proporcionado el estudio cromosómico de pacientes con mosaicismo sexual (es decir, con coexistencia de dos líneas celulares con diferente dotación cromosómica, p. ej., XY y XXY), ya que sólo presentan el cromosoma Ph en una de las líneas celulares del mosaico. El cromosoma Ph 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 traslocación al cromosoma 9.

El desarrollo de las técnicas de análisis molecular ha permitido reconocer que la traslocación entre los cromosomas 22 y 9 es recíproca, ya que el cromosoma 9 transfiere a su vez una pequeña porción de sus brazos largos al 22. Dicho material constituye el protooncogén ABL que, al unirse a la región BCR (breakpoint cluster región) del cromosoma 22, da origen al oncogén BCR-ABL. Este sintetiza un RNA mensajero quimérico, que codifica la síntesis de una proteína con actividad tirosín- cinasa aumentada (por lo general, la p210). Dicha proteína regula el crecimiento celular y parece ser la responsable de la transformación neoplásica de las células hematopoyéticas, hipótesis reforzada por estudios

experimentales en ratones, en los cuales la incorporación del gen de la proteína p210 a las colonias hematopoyéticas y la posterior infusión de estas induce la aparición de una enfermedad similar a la LMC.

EDAD MAS FRECUENTE:

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 55 años y la incidencia máxima se da entre los 30 y los 70. Predomina ligeramente en varones.

FACTORES DE RIESGO:

Se desconoce la causa que origina la traslocación típica de la LMC y hay muy pocos factores de riesgo conocidos que aumentan la posibilidad de aparición de leucemia.

1. La exposición a altas dosis de radiación es el único factor de riesgo que se ha asociado con un incremento de la incidencia de LMC.
2. La exposición ocupacional a pesticidas o bencenos parece presentar un aumento moderado del riesgo de aparición de LMC.
3. El riesgo de aparición de LMC aumenta con la edad, aunque este riesgo continúa siendo muy pequeño incluso a medida que se envejece. La LMC también tiene una frecuencia ligeramente superior en hombres que en mujeres

FISIOPATOLOGIA:

la LMC es una enfermedad mieloproliferativa, en la que se origina una proteína obtenida por la fusión BCR-ABL. Esta proteína (p210), es una proteína cinasa con un tamaño de 210 kD, que está permanentemente activada y que actúa fosforilando varios sustratos, entre los que se incluyen factores de regulación tales como Grb-2, p21ras, c-myc, bcl-2 y PI-3 cinasa, conduciendo a la expresión maligna de las células mieloides.

La activación de esta cascada de señales se traduce entre otras cosas en la alteración de la mitosis en el ciclo celular, provocando una división más rápida; inhibir el proceso de apoptosis, favoreciendo así la proliferación celular; e impedir la síntesis de proteínas encargadas de controlar el paso de las células al torrente sanguíneo facilitando así la salida de blastos de la médula ósea. Existe otra ruta que está implicada, en este caso, en la progresión de la enfermedad y es la señal SRC. Esta ruta es una de las causas potenciales de que la enfermedad evolucione más rápidamente. El SRC es un oncogén que una vez

alterado, da lugar a la producción de otra proteína tirosina cinasa denominada SRC. Es la sobreproducción de esta proteína o el aumento de su actividad, la responsable de acelerar el crecimiento celular y/o evolución de la enfermedad.

DIAGNOSTICO:

El dato más característico es la leucocitosis, por lo general entre 50 y 150 × 10⁹/L. No obstante, debido a la práctica generalizada de análisis de revisión, cada vez es más frecuente encontrar leucocitosis más moderadas. Es típico observar todos los estadios madurativos de los granulocitos.

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. Los mielocitos y metamielocitos son los elementos predominantes y la proporción inicial de blastos pocas veces supera el 5%. Con frecuencia se evidencia una notable hiperplasia megacariocítica. No es raro observar histiocitos de color azul marino o macrófagos que recuerdan a las células de Gaucher.

Por otra parte, en la biopsia medular, además de la intensa hiperplasia celular en general y granulopoyética en particular, se observa una notable disminución o ausencia de la grasa. Junto con las células granulocíticas maduras predominantes es frecuente observar focos de células granulocíticas inmaduras. Es frecuente encontrar fibrosis, pero rara vez tan intensa como en la mielofibrosis.

El estudio citogenético de la médula ósea demuestra la existencia del cromosoma Ph en el 95% de los casos. En la crisis blástica se añaden otras anomalías cariotípicas en el 60%-80% de los casos; las más frecuentes son la trisomía 8, la aparición de un segundo cromosoma Ph, el isocromosoma 17 y la trisomía 19. 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 Ph-negativa.

TRATAMIENTO:

Cuando la LMC se deja a su libre evolución, sin tratamiento, la supervivencia mediana de los enfermos es de unos 30 meses. El tratamiento quimioterápico convencional (hidroxiurea) la alarga hasta 5 años y mejora la calidad de vida de los pacientes. El IFN prolonga algo más la supervivencia, mientras que el TPH alogénico es la única terapéutica con potencial curativo. La introducción de imatinib mesilato revolucionó el tratamiento de la

LMC, dada la alta frecuencia e intensidad de las respuestas citogenéticas y moleculares que permite obtener y su notable efecto sobre la supervivencia.

FASE CRÓNICA

QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL

La hidroxiurea es un fármaco de administración oral que bloquea la síntesis del DNA y provoca la detención de las células en la fase S del ciclo celular. Su efecto es muy rápido, por lo que es útil en los casos de leucocitosis extrema, pero rápidamente reversible, lo que obliga a una administración continua. La dosis inicial es de 30-50 mg/kg de peso y día (1,5-3 g/día) y la de mantenimiento oscila entre 0,5 y 1,5 g/día, según la sensibilidad individual.

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 (desaparición de las células Ph-positivas de la médula ósea, aunque con persistencia de enfermedad a nivel molecular) en el 10% de los casos.

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 (por lo general, un hermano, a veces otro familiar o un donante no emparentado procedente de los registros internacionales). Para que este procedimiento tenga posibilidades de éxito debe realizarse en la fase crónica y en pacientes menores de 65 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.

Imatinib mesilato y otros inhibidores de tirosín-cinasa

El imatinib mesilato es un inhibidor de la transducción de señal específico de la proteína tirosín-cinasa BCR/ABL. Actúa en competencia con el ATP para unirse a la cinasa ABL, lo que impide la fosforilación de la proteína tirosín-cinasa. Ello da lugar a la pérdida de actividad de dicha proteína y, como resultado, a la pérdida de viabilidad de las células leucémicas

FASE DE ACELERACIÓN

La fase de aceleración, cuando constituye la forma de presentación de la LMC, se trata con imatinib a la dosis de 600-800 mg/día o con dasatinib a dosis altas (140 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 tirosín-cinasa de segunda generación a dosis altas.

CRISIS BLÁSTICA

No existe un tratamiento auténticamente efectivo para la crisis blástica. Las combinaciones de fármacos eficaces en la leucemia aguda mieloblástica provocan aplasias intensas y prolongadas y rara vez consiguen la remisión. Cuando el fenotipo de los blastos es linfoide se obtiene una remisión temporal en el 60% de los casos mediante la asociación de vincristina, prednisona y adriamicina. El tratamiento con imatinib, a la dosis de 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.

PRONOSTICO:

La supervivencia mediana de los individuos con LMC es de 5 años si se tratan con hidroxiurea y de 6 años si reciben interferón. El seguimiento de los pacientes tratados con imatinib ha demostrado una prolongación sustancial de su supervivencia, que se sitúa en torno al 85% a los 8 años; de hecho, actualmente fallece el mismo número de pacientes por causas no relacionadas con la leucemia que por la enfermedad en sí. Además, imatinib y los nuevos inhibidores de tirosín-cinasa han cambiado la historia natural de la LMC, ya que, al contrario de lo que ocurría con otros tratamientos, a partir del tercer año de tratamiento se observa una disminución progresiva en la tasa de progresión de la enfermedad a sus fases finales.

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

DEFINICION:

Es un tipo de LA debida a la proliferación incontrolada de precursores linfoides inmaduros, ya sean de línea B o T.

ETIOLOGIA:

Aunque la causa o las causas de las leucemias agudas no se conocen con precisión, se sabe que hay diversos factores que predisponen a sufrir estas hemopatías. Entre ellos destacan los genéticos, las inmunodeficiencias, ciertos factores ambientales y los virus.

Varios hechos apoyan la participación de factores genéticos en el desarrollo de las leucemias agudas. En primer lugar, la probabilidad de que un gemelo sufra esta enfermedad es superior a la de la población sana, sobre todo si aquella ocurre durante el primer año de la vida. En segundo lugar, las leucemias agudas son más frecuentes en pacientes afectados de cromosopatías, tanto numéricas como estructurales.

MUTACIONES FRECUENTES:

Con el empleo de técnicas de alta resolución se detectan trastornos cromosómicos en el 70%-80% de los casos. Cabe distinguir dos grupos: numéricos y estructurales. Entre los primeros destaca la hiperdiploidía (más de 46 cromosomas) (presente en un 25%-30% de niños y un 5% de adultos) y la hipodiploidía (menos de 46 cromosomas).

La hipodiploidía se asocia en general a mal pronóstico, sobre todo los casos con 30-39 cromosomas y los que tienen cariotipo casi haploide (menos de 30 cromosomas) o haploide. Los trastornos estructurales más frecuentes son las traslocaciones. Dentro de las LAL de línea B cabe destacar: 1) las t(8; 14), t(2; 8) y t(8; 22), que se detectan en las LAL-B maduras y en las que participa el oncogén MYC; 2) la t(9; 22) (LAL con cromosoma Filadelfia), que ocurre en el 4% de los niños, en el 20%-25% de los adultos hasta 50 años y en más del 40% de los adultos mayores de esa edad, en la que se forma el gen de fusión BCR-ABL (con reordenamiento e1a2 y proteína de fusión p190 en el 80% de los casos); 3) la t(1; 19)(q23; p13), que determina la formación del gen de fusión de E2A-PBX1, y se observa en el 5% de las LAL infantiles (y más raramente en los adultos), sobre todo las de tipo pre-B; 4) las traslocaciones que afectan a la región 11q23 (t[4; 11], t[11; 19] y t[9; 11])

EDAD MAS FRECUENTE:

La leucemia linfoblástica aguda puede afectar a personas de cualquier edad, pero es más frecuente en niños de 2 a 5 años.

Entre los factores de riesgo, se incluyen los siguientes:

- tener un gemelo idéntico que ha tenido la enfermedad antes de cumplir 6 años
- ser mellizo o hermano de un niño con leucemia
- tener un problema hereditario de base genética (como el síndrome de Li-Fraumeni o el síndrome de Down)
- tomar medicamentos que deprimen el sistema inmunitario después de someterse a un trasplante de órganos
- que la madre se haya sometido a radiografías durante el embarazo
- haber recibido radioterapia o quimioterapia para otros tipos de cánceres

FISIOPATOLOGIA:

Las leucemias agudas son proliferaciones incontroladas de células inmaduras, malignas (denominadas blastos) que se originan en la médula ósea. En el caso de la leucemia aguda linfoblástica (LAL), la célula inmadura que se multiplica de forma incontrolada es el precursor de los linfocitos (denominado linfoblasto). Como consecuencia de la multiplicación incontrolada de estos linfoblastos ocurre:

Una alteración del proceso normal de fabricación del resto de células de la sangre (plaquetas, glóbulos rojos o hematíes y glóbulos blancos o leucocitos), lo cual puede originar, respectivamente, hemorragias, anemia y facilidad para padecer infecciones de cualquier tipo.

La infiltración de otros órganos del cuerpo por estas células, lo que hace que su función pueda alterarse y su tamaño aumente. Por ello, puede detectarse sobre todo aumento del tamaño de los ganglios linfáticos, del bazo y del hígado.

DIAGNOSTICO:

La anemia es prácticamente constante en la LAL. Por lo general es normocrómica, normocítica, arregenerativa y no suele acompañarse de alteraciones morfológicas de los hematíes. La cifra de leucocitos se halla aumentada en el 75% de los enfermos y es superior a $50 \times 10^9/L$ en el 25% de los casos. El 15%-20% de los pacientes presentan leucopenia.

La cifra de plaquetas es inferior a $50 \times 10^9/L$ en dos tercios de los casos, y prácticamente nunca hay CID.

Los trastornos bioquímicos que se registran con mayor frecuencia son hiperuricemia (40%-50% de los casos), hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia e incremento de la LDH sérica. Estas alteraciones se observan sobre todo en los casos con leucocitosis, grandes visceromegalias o adenopatías y reflejan el elevado recambio celular. En el 30% de los enfermos se detecta hipogammaglobulinemia. El examen de la médula ósea suele demostrar una infiltración prácticamente completa por linfoblastos y la celularidad hematopoyética residual no presenta signos displásicos. En algunos pacientes no se obtiene grumo al efectuar el aspirado medular, debido a que la médula ósea se halla muy infiltrada por blastos (empaquetada) o, rara vez, a la presencia de fibrosis.

TRATAMIENTO:

El objetivo inicial es conseguir la RC, para eliminar a continuación la ER hasta lograr la eventual curación de la enfermedad. Por ello cabe distinguir cuatro fases: inducción a la remisión, intensificación o consolidación, profilaxis de la leucemia en el SNC y tratamiento de mantenimiento.

Inducción a la remisión

Consiste en administrar quimioterapia con la finalidad de alcanzar en un plazo de 4 o 5 semanas una situación de RC, definida como ausencia de signos y síntomas de la enfermedad, con valores normales en sangre periférica y una médula ósea normocelular con una proporción de blastos inferior al 5%. Si los valores hemoperiféricos no se recuperan completamente, se habla de RC con recuperación hematológica incompleta (RCi). Idealmente, la ER debería ser inferior al 0,01% en este momento

Consolidación o intensificación

Se inicia inmediatamente después de alcanzar la RC y su finalidad es reducir la ER, con el ajuste de la intensidad del tratamiento al riesgo de recidiva. La intensidad y duración de la quimioterapia dependen del grupo de riesgo. En los pacientes de riesgo bajo e intermedio se administran primero varios ciclos (3 o 4) con antimetabolitos, como metotrexato a dosis altas (2-5 g/m² en infusión continua durante 24 h seguido de «rescate» con ácido folínico), intercalado con Ara-C a dosis intermedias (1 g/m² o superiores).

Profilaxis de la leucemia en el sistema nervioso central

Actualmente, en la mayoría de las pautas terapéuticas se ha eliminado la irradiación holocraneal por sus efectos secundarios a largo plazo, de modo que la profilaxis de la leucemia en el SNC consiste en quimioterapia intratecal y en los fármacos administrados por vía i.v. con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, como el metotrexato en dosis altas y la asparraginasa. La quimioterapia intratecal se inicia en la fase de inducción y continúa en la de consolidación y durante el mantenimiento.

Tratamiento de mantenimiento

Consiste en la administración de mercaptopurina en dosis diarias y metotrexato en dosis semanales, durante un período de 18-24 meses, según la duración de los tratamientos de inducción y consolidación. En los protocolos en que estos últimos componentes son menos intensivos suelen intercalarse tratamientos cortos de refuerzo con fármacos utilizados en el tratamiento de inducción (prednisona y vincristina, con asparraginasa o sin ella). La intensidad adecuada y la adherencia al tratamiento de mantenimiento son muy importantes para evitar las recaídas.

PRONOSTICO:

La edad es un factor importante; el mejor pronóstico corresponde a los niños de 1 a 9 años, seguido por los niños de más de 10 años y los adolescentes y los adultos jóvenes. Los pacientes menores de 1 año y los mayores de 50-60 años tienen peor pronóstico. La leucocitosis acentuada (más de $30-50 \times 10^9/L$ para las LAL de línea B o más de $100 \times 10^9/L$ para las LAL-T) es otro factor pronóstico independiente. El inmunofenotipo pro-B se asocia a alto riesgo de recidivas y, dentro de las LAL-T, las pro- y pre-T tienen en algunos estudios peor pronóstico que las T corticales