

Leucemia Mieloide Crónica y Leucemia Linfoblástica Aguda

La leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés) es un tipo de leucemia de progresión lenta (crónica) que afecta a los glóbulos blancos mieloides de la médula ósea. Se la conoce con varios otros nombres, entre ellos: 1. Leucemia mielógena crónica. 2. Leucemia granulocítica crónica. 3. Leucemia mielocítica crónica.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a la leucemia mieloide crónica como una “neoplasia mieloproliferativa”. Este es un tipo de enfermedad en el cual la médula ósea produce un exceso de glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas. Los pacientes con este tipo de enfermedad suelen empeorar lentamente con el tiempo, a medida que las células en exceso se acumulan en la sangre y/o la médula ósea. Esto puede producir anemia, fatiga, infecciones, sangrados y otros problemas

Nadie nace con leucemia mieloide crónica. La enfermedad no se hereda. Se presenta cuando hay una lesión en el ADN de una sola célula de la médula ósea. La célula mutada se multiplica de manera descontrolada y las células resultantes desplazan a los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas sanos de la médula ósea. Luego, las células de leucemia mieloide crónica se desbordan al torrente sanguíneo. Como la leucemia mieloide crónica es una enfermedad de progresión lenta, no interfiere totalmente con el desarrollo de los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas maduros. Por lo tanto, la leucemia mieloide crónica suele ser menos grave que la leucemia aguda y, a menudo, los pacientes no tienen ningún síntoma al momento del diagnóstico.

Todos los casos de leucemia mieloide crónica son ocasionados por el gen de fusión BCR-ABL. Este gen no se encuentra en las células sanguíneas normales. El gen BCR-ABL se forma por una translocación entre partes de los cromosomas 9 y 22, en una sola célula de la médula ósea, durante la división celular. Parte del cromosoma 9 se adhiere al cromosoma 22 y parte del cromosoma 22 se adhiere al cromosoma 9, produciendo así un cromosoma 9 que es más largo de lo normal y un cromosoma 22 que es más corto de lo normal. El nuevo cromosoma 22 anormal se conoce con el nombre de “cromosoma Philadelphia” (llamado así porque fue descubierto en el Instituto Winstar de Philadelphia). “Ph” es la abreviatura del cromosoma Philadelphia. La abreviatura Ph con el signo + (Ph+) indica la presencia del cromosoma Philadelphia anormal. La abreviatura Ph con el signo - (Ph-) indica la ausencia del cromosoma Philadelphia. El fragmento inferior corto del cromosoma 9 contiene el gen ABL (llamado así en honor a Herbert Abelson, el científico que descubrió este gen). La ruptura del cromosoma 22 involucra a un gen llamado “BCR” (la sigla en inglés de región de fractura). El gen ABL mutado se desplaza al cromosoma 22 y se fusiona con la porción restante del gen BCR. El resultado de esta fusión es el gen BCR-ABL, el gen causante de la leucemia. Los genes dan instrucciones a las células para que produzcan proteínas. El gen ABL da instrucciones a las células para que produzcan una proteína llamada “tirosina quinasa”. Esta proteína envía señales que indican a la célula

cuándo debe crecer y dividirse. El gen BCR-ABL anormal produce una proteína anormal llamada “tirosina quinasa BCR-ABL”. Esta proteína anormal envía señales a las células madre sanguíneas para que produzcan un exceso de granulocitos (glóbulos blancos). Estos granulocitos en particular tienen el gen BCR-ABL y por eso se llaman “células de leucemia” o “células de leucemia mieloide crónica”. Estos granulocitos no son normales y no llegan a ser glóbulos blancos sanos. Producen células nuevas muy rápidamente y no mueren en su debido momento.

Un pequeño porcentaje de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica son niños y adultos jóvenes. La leucemia mieloide crónica representa aproximadamente el 3 por ciento de los diagnósticos nuevos de leucemia en niños. Debido a que la leucemia mieloide crónica es infrecuente en niños, solo se han realizado unos cuantos estudios pediátricos en los cuales se evaluó el uso de la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa en niños. Por lo tanto, el tratamiento de niños con leucemia mieloide crónica no está estandarizado. A pesar de que hay diferencias entre niños y adultos en cuanto a la presentación y progresión de la enfermedad, a menudo se siguen las pautas desarrolladas para los adultos. Los niños con leucemia mieloide crónica deberían ser tratados por médicos especializados en el tratamiento de niños con cáncer de la sangre.

Un factor de riesgo es cualquier factor que aumente las probabilidades de una persona de presentar una enfermedad. Los factores de riesgo de la leucemia mieloide crónica son: { El sexo La enfermedad es un poco más común en hombres que mujeres. { La edad El riesgo de presentar la enfermedad aumenta con la edad. { La exposición a la radiación En un pequeño número de pacientes, la enfermedad se produce por la exposición a dosis muy altas de radiación (tales como ser sobreviviente de la explosión de una bomba atómica o de un accidente de reactor nuclear). También se presenta un ligero aumento del riesgo en algunas personas que han recibido dosis altas de radioterapia para otros tipos de cáncer, tales como el linfoma. La mayoría de las personas que han recibido radioterapia para el cáncer no presentan leucemia mieloide crónica, y la mayoría de las personas con leucemia mieloide crónica no han estado expuestas a dosis altas de radiación. Las exposiciones a radiografías dentales o médicas no se han asociado con un riesgo mayor de tener leucemia mieloide crónica.

Muchas personas con leucemia mieloide crónica no tienen síntomas al momento del diagnóstico. El signo más común de la leucemia mieloide crónica es un conteo anormal de glóbulos blancos que, a menudo, se detecta mediante las pruebas de sangre realizadas cuando el paciente acude al médico por un problema de salud que no está relacionado con la enfermedad o durante un chequeo médico de rutina. Para diagnosticar la leucemia mieloide crónica, los médicos emplean una variedad de pruebas para analizar las células de la sangre y médula ósea. El patólogo, un médico que se especializa en la identificación de enfermedades por medio del análisis de las células al microscopio, examinará las células de la sangre y médula ósea. Las muestras también deben ser examinadas por un hematopatólogo, un especialista que diagnostica las enfermedades de la sangre y médula ósea.

No parece que la leucemia mieloide crónica sea curable con las farmacoterapias actuales. Pero con el tiempo, más y más pacientes con leucemia mieloide crónica logran remisiones extremadamente profundas. Con las farmacoterapias actuales, la mayoría de las personas que son diagnosticadas en la fase crónica de la enfermedad pueden esperar tener una buena calidad de vida por muchos años. El tratamiento de la leucemia mieloide crónica ha mejorado considerablemente desde la introducción del mesilato de imatinib (Gleevec®), un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés), en el 2001, y la aprobación de dos inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación, el dasatinib (Sprycel®) en el 2006 y el nilotinib (Tasigna®) en el 2007. La introducción de los inhibidores de la tirosina quinasa hizo que la leucemia mieloide crónica pasara de ser un trastorno posiblemente mortal a uno que se puede controlar. Sin embargo, no todos los pacientes responden a los inhibidores de la tirosina quinasa, y es posible que los pacientes presenten resistencia a estos medicamentos. El enfoque de tratamiento de cada paciente se basa en la fase de la leucemia mieloide crónica al momento del diagnóstico, los puntajes de riesgo, la edad y los otros problemas de salud que tenga el paciente. Para ver una lista de los medicamentos empleados para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica.

Todo dependerá de la fase en la que se encuentre la enfermedad al momento de ser detectada y de la edad del paciente. Si se está en la primera fase, también llamada crónica el tratamiento con inhibidores de tirosinquinasa (ITK) será la mejor opción, ya que ataca directamente a las células cancerosas sin dañar las otras y puede mantener la enfermedad en esta etapa por muchos años.

En caso de que los glóbulos blancos se encuentren muy altos cuando se hace el diagnóstico, el primer paso será bajarlos con sesiones de quimioterapia. Cuando la leucemia se encuentra en la fase tres o hemoblástica, o la enfermedad ha reaparecido, el tratamiento es más complicado y lo que se recomienda es un trasplante de médula ósea.

La leucemia mieloide crónica puede tener complicaciones en su fase más alta, puede sufrir de sangrados, fiebres sin razón aparente y problemas renales, además si su médico le ha tratado con quimioterapia, esta también generará una serie de efectos secundarios.

Leucemia Linfoblástica Aguda

La ALL se debe a una lesión adquirida o congénita del ADN de una sola célula en la médula ósea. Los efectos de la ALL incluyen la proliferación y acumulación descontroladas y exageradas de células llamadas “linfoblastos” o “blastos leucémicos” que no funcionan como las células sanguíneas normales. La presencia de los blastos leucémicos impide la producción de las células normales. Como resultado, cuando se diagnostica un caso de ALL, la cantidad de células sanguíneas sanas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) suele ser menor de lo normal.

Las causas de la ALL no son claras. Se han asociado algunos factores con un riesgo mayor de presentar la enfermedad. Uno de esos factores es la exposición a altas dosis de radiación, la cual se estudió cuidadosamente en los sobrevivientes de las detonaciones de las bombas atómicas en Japón. Las tasas de incidencia de ALL varían según el entorno. Las tasas de incidencia de leucemia son más altas en los países de mayor desarrollo y en los grupos de mayor nivel socioeconómico. Estos y otros hallazgos han llevado a la hipótesis de que disminuir la exposición de los niños a las infecciones bacterianas durante el primer año de vida puede aumentar el riesgo de ALL en la niñez. Sin embargo, hay otros beneficios de evitar las infecciones bacterianas durante el primer año de vida que salvan vidas. Un niño que ha sido sometido a múltiples radiografías de diagnóstico posiblemente corra un riesgo un poco mayor de presentar ALL; no obstante, es necesario realizar más estudios para confirmar las conclusiones de esta investigación médica. Es posible que un tratamiento previo de quimioterapia y radioterapia sea la causa de la ALL en adultos. Los científicos siguen estudiando posibles conexiones con el estilo de vida o con factores del medio ambiente. Las investigaciones apoyan la idea de que pueden estar involucrados varios factores complejos. Un estudio demostró que los niños expuestos a pesticidas agrícolas, aplicados cerca de sus casas, pueden presentar un aumento significativo del riesgo de ALL. Los hallazgos de otros estudios no han sido definitivos, lo cual es confuso para los pacientes y sus familias. Es posible que se pregunten qué podrían haber hecho para evitar la enfermedad; desafortunadamente, hasta este momento, no hay una respuesta a esa pregunta.

La LLA es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfocítica inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación. Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula es multifactorial. En el caso de la LLA, estos eventos se producen durante el desarrollo de la estirpe linfocítica. Estos precursores linfocíticos presentan una alta tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos; características que favorecen la aparición de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna. En más del 75% de las LLA de pacientes pediátricos, se pueden detectar anomalías genéticas primarias. Los modelos experimentales nos han permitido conocer que, para que se desarrolle una leucemia, son necesarias varias alteraciones genéticas. Los estudios de Mullighan han identificado una media de 6 alteraciones en las copias de DNA en los casos de LLA infantil.

Por su comportamiento es indispensable valorar los estudios de laboratorio, deberán solicitarse biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos completos (incluido calcio) y pruebas de la función hepática. En estos estudios

se informan la deshidrogenasa láctica (DHL) y el ácido úrico, importantes para la valoración del paciente con leucemia. Las concentraciones séricas de DHL son elevadas en la mayoría de los pacientes, se relacionan con el grado de infiltración leucémica y son marcador determinante para el pronóstico de la enfermedad. El aumento de las concentraciones séricas de ácido úrico es común cuando hay gran carga leucémica, pues refleja aumento del catabolismo de las purinas. La hipercaliemia es rara, pero cuando aparece se debe a una proteína similar a la hormona paratiroidea que proviene de la infiltración leucémica del hueso. Entre los estudios de gabinete son importantes:

- La radiografía de tórax, necesaria para detectar crecimiento del timo, de ganglios y masas mediastínicas, o derrame pleural. La mitad de los pacientes puede manifestar anormalidades óseas, como osteólisis y osteopenia.
- La ultrasonografía, útil para valorar la manifestación de hepatoesplenomegalia, que no se detecta en clínica, o edema testicular.
- La tomografía, principalmente para localizar ganglios retroperitoneales. La punción lumbar es una prueba importante que debe practicarse a todo paciente con leucemia linfoblástica, en especial la que se origina en estirpe B. El procedimiento se lleva a cabo para estudiar el líquido cefalorraquídeo en búsqueda de células blásticas, que se identifican en más de la tercera parte de los pacientes con síntomas neurológicos. De forma habitual la leucemia del sistema nervioso central se define por la aparición de al menos cinco leucocitos por microlitro de líquido cefalorraquídeo con células blásticas, mediante prueba centrifugada, o parálisis de pares craneales. Aunque hay estudios que informan que si se encuentra cualquier célula blástica en líquido cefalorraquídeo se indica tratamiento intratecal. El procedimiento diagnóstico por excelencia en todo paciente en quien se sospecha leucemia es el aspirado de médula ósea, pues sirve para el estudio morfológico de las células de la médula. Por su morfología, las leucemias linfocíticas agudas se clasifican según la FAB (que debe su nombre a que fue practicada por el consejo Franco-Americano-Británico en 1976), y hay tres subtipos: 1) LLA típica o LLA-L1: en 75% de los casos con células B y anomalías citogenéticas t (9:22), t (4:11) y t (1:19). 2) LLA atípica o LLA-L2: en 20%, y puede estar representada por células T y anomalías citogenéticas 14q11 o 7q34. 3) LLA parecida al linfoma de Burkitt o LLA-L3: con células B en 95% y células similares al linfoma de Burkitt que tiene t (8:14), t (8:22), t (2:8). Además clasifica a las de estirpe mielóide desde M0 hasta M7.

El manejo óptimo de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda requiere la minuciosa atención de puntos importantes en el cuidado de soporte, incluidos el tratamiento inmediato o la prevención de complicaciones metabólicas o infecciosas, así como administración de derivados de productos sanguíneos. Otro punto importante para el cuidado de estos pacientes es el uso de catéteres, disminución de la náusea y el vómito, control del dolor y soporte psicológico para el paciente y su familia. A menudo hay complicaciones metabólicas como hiperuricemia e hiperfosfatemia con hipocalcemia secundaria que se encuentran al

momento del diagnóstico e incluso antes de iniciarse la quimioterapia, sobre todo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B o T. Estos pacientes deben hidratarse y manejarse con administración de bicarbonato para alcalinizar la orina. Debe administrarse allopurinol para controlar la hiperuricemia, así como hidróxido de aluminio, carbonato o acetato de calcio como quelantes, para el tratamiento de la hiperfosfatemia. El alopurinol, mediante la inhibición de la síntesis de novo de las purinas en células blásticas leucémicas, puede reducir la cuenta celular periférica de blastos antes que se inicie la quimioterapia. Este medicamento puede disminuir el catabolismo de la 6-mercaptopurina por depleción intracelular del fosforibosil pirofosfato e inhibición de la xantina oxidasa. Por esta razón, en caso de que el alopurinol y la 6-mercaptopurina se administren juntos, la dosis de esta última por lo regular debe disminuirse. Puede utilizarse urato oxidasa recombinante que convierte el ácido úrico en alantoína, metabolito que se excreta 5 a 10 veces más que el ácido úrico, porque es más soluble y disminuye la concentración sérica del mismo más rápidamente que el alopurinol. Sin embargo, puede ocasionar reacciones agudas de hipersensibilidad, y en pacientes con deficiencia de glucosa-6-deshidrogenasa pueden causar metahemoglobinemia o anemia hemolítica. En ocasiones la leucocitosis que puede llegar a manifestar ($>200,000$ células/dL) se ha intentado reducir con leucoféresis. En teoría este procedimiento debe reducir las complicaciones metabólicas vinculadas con leucoestasis; sin embargo, los beneficios aún no son importantes. Se ha administrado tratamiento de preinducción con dosis baja de glucocorticoides, vincristina y ciclofosfamida en casos de LLA-B, lo que redujo la cuenta leucocitaria. Otro punto importante a tratar en la leucemia es la aparición de infecciones muy frecuentes con fiebre, sobre todo cuando hay neutropenia, por lo que deben manejarse con antibióticos de amplio espectro hasta eliminar el foco infeccioso.