



UNIVERSIDAD DEL SURESTE

PRESENTA

Lucía Guadalupe Zepeda Montúfar

QUINTO SEMESTRE EN LA LICENCIATURA DE MEDICINA HUMANA

TEMA: **"Leucemia mieloide crónica y leucemia linfoblástica aguda"**

ACTIVIDAD: **Resumen**

ASIGNATURA: **Medicina interna**

UNIDAD I

CATEDRÁTICO: **Dr. Eduardo Zebadúa Guillén**

TUXTLA GUTIÉRREZ; CHIAPAS A 29 DE AGOSTO DEL 2021

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Definición: Es un SMPC (síndrome mieloproliferativo crónico) clonal caracterizado por un aumento exagerado de la serie mieloide con marcada leucocitosis, es característica la presencia del cromosoma Filadelfia y/o el reordenamiento bcr/ab.

- Hombres 2:1 Mujeres
- Aumenta con lentitud al avanzar la edad hasta que se alcanzan los 45 años, período en que comienza a aumentar con rapidez.

Etiología

- Aceleración de la progresión hacia la crisis blástica: Uso de imatinib y el consumo de tabaco.
- Supervivientes de bombardeos atómicos; necesitaban 6.3 años para el desarrollo de una masa de células de CML de 10 000 células/ μ l.
- Dosis altas de radiación tienen capacidad para inducir leucemia mieloide aguda.

Mutaciones frecuentes

- Se establece cuando se identifica una expansión clónica de una célula madre hematopoyética que cuenta con una translocación recíproca entre los cromosomas **9 y 22**. Esta translocación genera una fusión cabeza-cola en la zona de conglomerados del sitio de rotura (BCR, breakpoint cluster region) que se ubica en el locus 22q11, con el gen ABL1 (que recibe su nombre por el virus de la leucemia murina de Abel son) que se ubica en el locus 9q34.
- La inestabilidad cromosómica de la clona maligna que permitía, por ejemplo, la trisomía 8 o deleción 17p (pérdida del gen TP53), constituye una característica básica de la CML.

Factores de riesgo y de mal pronóstico

- Edad avanzada
- Esplenomegalia gigante
- Anemia severa
- ↑↑ células blancas en sg. periférica
- Trombocitosis severa ($700 \times 10^9 /l$)
- ↑↑ blastos en sg. (sarcoma granulocítico) periférica y m.o
- Aparición de nuevas alteraciones citogenéticas

Fisiopatología: El producto del gen de fusión que se genera a partir de la t(9;22) desempeña una función central en el desarrollo de la CML. Los oligómeros de contrasentido específicos para la región de unión del BCR-ABL1 inhiben el crecimiento de células leucémicas positivas a t(9;22), sin afectar la formación de colonias normales. Los mecanismos por los cuales la p210BCR-ABL1 facilita la

transición desde un estado benigno hasta uno con características malignas completas aún no se aclaran. En ocasiones es posible detectar RNA mensajero del BCR-ABL1 en individuos normales. Sin embargo, la unión de las secuencias del BCR al ABL1 trae consigo tres cambios funcionales determinantes:

- 1) la proteína Abl desarrolla activación constitutiva como tirosina cinasa (TK) y activa a las cinasas distales que impiden la apoptosis.
- 2) la actividad de unión a proteínas del DNA de la Abl se atenúa.
- 3) la unión de la Abl a los microfilamentos de actina del citoesqueleto se incrementa.

Cuadro clínico: La mayoría es asintomático y la sintomatología y progresivo.

- I. **Hepatoesplenomegalia:** por infiltración que produce molestias abdominales. (Suele guardar relación con el número de leucocitos).
- II. **Constitucionales:** Debido al hipermetabolismo secundario a la mieloproliferación (disnea de esfuerzo, astenia, fiebre, sudoración).
- III. **Generales:** síndrome anémico y diátesis hemorrágica, dolores óseos, hiperuricemia con cólicos renales o gota, fatiga, malestar general y pérdida de peso.

Estudio de diagnóstico inicial y de elección

- **Laboratorio**
 - a) Disminución de enzimas como la fosfatasa alcalina granulocitaria (FAG ↓) – igual que en la HPN–, mieloperoxidasa, lactoferrina.
 - b) Aumento de ácido úrico, vitamina B12 y LDH (igual que en el resto de SMPC).
- **Sangre periférica**
 - a. **Serie blanca:** Leucocitosis con neutrofilia y con ausencia de hiato (es decir, presencia de células en todos los estadios madurativos: promielocitos, mielocitos, metamielocitos, a diferencia de las leucemias agudas, donde hay blastos). Además: basófilos, eosinófilos, blastos y monocitos.
 - b. **Serie roja:** Anemia normocítica - normocrómica.
 - c. **Serie megacariocítica:** Trombopenia – normal – trombocitosis.
- **Médula ósea**
 - a. Hiper celular con una relación mieloide/eritroide 10:1 (normal 2-3:1). Blastos <5%
- **Citogenética de médula ósea**
 - a) Presencia del cromosoma Filadelfia (95% de casos)
 - b) Reflejo de la translocación 9:22
- **Biología molecular:** Reordenamiento bcr/abl positivo (puede ser positivo en aquellos con el cromosoma Filadelfia negativo).

Tratamiento

a) Tratamiento de primera línea: Inhibidores de la tirosín-kinasa p210; de forma indefinida.

- **Imatinib:** Se utiliza más por su menor precio
- **Nilotinib:** Puede usarse como segunda línea tras fracaso con imatinib.

b) Tratamiento de segunda línea: Se emplean inhibidores de tirosín-kinasa más potentes: **nilotinib, dasatinib.**

Tiempo en meses	NCCN ^a		ELN ^b	
	Esperada ^c	Falla ^d	Subóptima ^e	Falla ^f
3	Remisión hematológica completa	Sin remisión hematológica completa	Remisión citogenética menor	Sin remisión citogenética; mutaciones nuevas
6	Cualquier grado de remisión citogenética	Sin remisión citogenética	Remisión citogenética parcial	Remisión citogenética mínima; ^g mutaciones nuevas
12	Remisión citogenética completa ^h o parcial ⁱ	Remisión citogenética menor ^j o nula	Respuesta molecular inferior a la mayor	Remisión citogenética inferior a la parcial; mutaciones nuevas
18	Remisión citogenética completa	Remisión citogenética parcial, menor o nula		
En cualquier momento	Pérdida de la remisión hematológica, citogenética o molecular alcanzada; mutaciones nuevas ^k			

^a National Comprehensive Cancer Network.

^b European Leukemia Net.

^c Denota que al alcanzar la meta indicada el paciente debe mantenerse con la misma dosis.

^d Denota que cuando los pacientes que reciben 400 mg/día alcanzan las metas indicadas, es posible incrementar la dosis hasta un máximo de 600 a 800 mg, según se tolere, o quizá cambiar por otro inhibidor de la TK.

^e Denota que los pacientes aún pueden derivar un beneficio sustancial a largo plazo de la continuación del tratamiento específico, pero las posibilidades son bajas y por ende estos individuos pueden ser elegibles para recibir tratamientos alternativos.

^f Remisión hematológica completa: recuento leucocítico <100 000 células/μl, morfología, hemoglobina y recuento plaquetario normales, y resolución de la esplenomegalia.

^g Remisión citogenética mínima: entre 66 y 95% de metafases en médula ósea con t(9;22).

^h Remisión citogenética completa: sin metafases en médula ósea con t(9;22).

ⁱ Remisión citogenética parcial: 1 a 35% de metafases en médula ósea con t(9;22).

^j Remisión citogenética menor: 36 a 85% de metafases en médula ósea con t(9;22).

c) TPH (alotrasplante): Es el único tratamiento curativo (elimina el clon Filadelfia positivo) y se obtienen mejores resultados si se realiza en:

- Los dos primeros años de la enfermedad
- En jóvenes (≤40 años)
- Fase crónica

d) Interferón alfa (± Arabinósido de Citosina o Ara-C): Se utiliza cuando no se puede realizar el trasplante o se recae tras el mismo. Puede producir una remisión citogenética completa (desaparición del cromosoma Filadelfia) y el efecto secundario más importante es el **letargo**

e) Terapia de soporte

- **Citostáticos:** hidroxiaurea, busulfán, ciclofosfamida.
- Transfusiones
- **Leucoféresis:** si hay muchos leucocitos
- Irradiación esplénica
- **Alopurinol** (para la hiperuricemia – efecto secundario importante es el SSJ).

Pronóstico: Desde el diagnóstico es de 5-7 años. La fase BLÁSTICA tiene mal pronóstico (supervivencia media de 4-6 meses), sobre todo si se transforma en una LA mieloblástica.

Evolución

- **Fase crónica (95% al diagnóstico):** El curso habitual suele ser una fase crónica de 3-4 años seguida de una fase más agresiva o de transformación.
- **Fase de aceleración (40-45% de LMC):** Se caracteriza por la aparición de fiebre y/o diaforesis nocturna inexplicables, dolores óseos persistentes, aumento de la hepatoesplenomegalia, basofilia, aumento del porcentaje de

blastos en médula ósea y sangre periférica (pero <15-20%) o aparición de nuevas anomalías cromosómicas (trisomía 8, 19).

- **Fase blástica o de leucemia aguda –LA– (en el 60% de pacientes):** El 80% evolucionan a LA mieloblástica y el 20% a LA linfoblástica. Esta leucemia, al ser secundaria a otro proceso, es más agresiva que las de aparición de novo y, a diferencia de éstas, la LA mieloblástica no presenta cuerpos de Auer.

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

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

Mutaciones frecuentes

Traslocación	Frecuencia	Genes afectados	Características
t(1:19)(q23;p13)	5-6%	E2A-PBX1	Fenotipo pre-B hiperleucocitosis. Necesario tratamiento intensivo
t(9:22)(q34;p11)	3-5%	BCR-ABL	Cromosoma Philadelphia. Tratamiento imatinib. Hiperleucocitosis
t(4:11)(q21;p23)	2%	MLL-AF4	Estirpe B. Asociada a LLA lactante. Hiperleucocitosis. Pronóstico pobre
t(12:21) (p13;q22)	25% de las LLA B pre	TEL-AML	Fenotipo B. Buen pronóstico. Marcada sensibilidad a la asparraginasa

Edad más frecuente de presentación: Niños (2-5 años de edad; 80%) 2:1 Adultos (20%)

Factores de riesgo

- Síndrome de Down
- Síndrome de Fanconi
- Síndrome de Bloom
- Exposición a determinados agentes medioambientales “leucemógenos” en los países industrializados
- Raza blanca
- Virus de EpsteinBarr (VEB) y HTLV-1 está relacionado con la leucemia T del adulto
- Alquilantes (melfalán, clorambucil), benceno, cloranfenicol, inmunosupresores (postrasplantados renales).

Fisiopatología: Es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfóide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación.

Clínica: Son aquellos relacionados con la insuficiencia medular: anemia (palidez, astenia), trombopenia (equimosis, petequias) y neutropenia (fiebre).

- Pérdida de peso, dolor oseo, esplenomegalia, hepatoesplenomegalia, dolor testicular

Estudio de diagnóstico inicial y de elección

1. BHC
 2. FSP
 3. AMO
 4. **Biopsia (estandar de oro)**
 5. Punción lumbar
 6. Rx tórax
 7. tac
 8. ELISA
 9. Citogenéticos
- **Clasificación morfológica (Actualmente en desuso)**
 - L1: leucemia aguda de blastos pequeños.
 - L2: leucemia aguda de blastos grandes.
 - L3: leucemia aguda tipo Burkitt (citoplasma vacuolado y muy basófilo). Relacionada con el VEB.
 - **Clasificación inmunofenotípica**
 - Linfoblásticas de origen B: Se dividen en Pro-B, Común, Pre-B y Madura. Las más importantes son la LAL-B Común.
 - Las linfoblásticas de origen T: Se dividen en Pro-T, pre-T, Cortical y Madura y son menos frecuentes que las LAL-B
 - **Clasificación citogenética y molecular (Tabla en las mutaciones frecuentes)**

Tratamientos

- ✓ Inducción; Vincristina, prednisona, Lasparaginasa y daunorrubicina).
- ✓ Postinducción (consolidación (Eliminar cualquier cél. Leucemia restante), intensificación y mantenimiento (prevenir recaída y prolongar remisión))
- ✓ Quimioterapia (Durante 2-3 años); Profilaxis intratecal con metotrexate, Ara-C y esteroides.

Pronóstico

CARACTERÍSTICA	FAVORABLE	DESFAVORABLE
Edad (años) ^a	1-9	< 1 > 50
Leucocitos ($\times 10^9/L$) ^b	< 50 > 30 (LAL adulto de precursores B)	> 50 (LAL infantil de precursores B) > 100 (LAL-T)
Fenotipo		Pro-T, early pre-T Pro-B
Citogenética	Hiperdiploidia > 50 cromosomas o índice de DNA > 1,15 t(12; 21)(TEL-AML1)	Hipodiploidia t(4; 11)(MLL-AF4) t(9; 22)(BCR-ABL) ^c Cariotipo complejo ^d
Respuesta al tratamiento	Rápida	Lenta
Enfermedad residual	Disminución rápida, profunda y mantenida	Disminución lenta o persistencia

^aLos adolescentes (15-21 años) y adultos jóvenes (21-50 años) tienen un pronóstico favorable cuando se tratan con protocolos pediátricos.
^bLas cifras pueden variar en los diferentes estudios.
^cEl pronóstico ha mejorado significativamente con la adición de inhibidores de tirosin-quinasa de ABL a la quimioterapia.
^dDefinido como más de 5 alteraciones cromosómicas.