

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

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).

Etiología:

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.

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.

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.

- I. 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.
- II. La exposición ocupacional a pesticidas o bencenos parece presentar un aumento moderado del riesgo de aparición de LMC.
- III. 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

Fisiopatología:

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 $\times 10^9/L$. 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 granulocito.

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.

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

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

Etiología:

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 cromosomopatías, tanto numéricas como estructurales.

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])

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

Factores de riesgo

- 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

Fisiopatología:

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.