

Leucemia mieloide crónica

Definición:

La leucemia mieloide crónica es un SMPC clonal caracterizado por un aumento exagerado de la serie mieloide con marcada leucocitosis. Es el síndrome mieloproliferativo crónico más frecuente (15% de todas las leucemias) y es característica la presencia del cromosoma Filadelfia y/o el reordenamiento bcr/abl.

Etiología:

No se ha identificado una relación clara con la exposición a fármacos citotóxicos, y no existe evidencia que sugiera alguna etiología viral. En la era previa al uso de imatinib, el consumo de tabaco aceleraba la progresión hacia la crisis blástica y por ende afectaba en forma negativa la supervivencia en la CML. Los supervivientes de bombardeos atómicos presentaban aumento de la incidencia; necesitaban 6.3 años para el desarrollo de una masa de células de CML de 10 000 células/ μ l. No se observó incremento de la incidencia de CML en los supervivientes del accidente de Chernobil, lo que sugiere que sólo las dosis altas de radiación tienen capacidad para inducir leucemia mieloide aguda.

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 del cromosoma 22, da origen al oncogén BCR-ABL.

Edad más frecuente:

La edad promedio de las personas que reciben un diagnóstico de CML es de 64 años. La CML es poco frecuente en niños y adolescentes. La incidencia máxima se da entre los 30 y los 70. Predomina ligeramente en varones.

Factores de riesgo:

Exposición a la radiación: la exposición a altas dosis de radiación aumenta el riesgo de CML.

Edad: el riesgo del cáncer de padecer CML aumenta con la edad.

Incidencia según el sexo: esta enfermedad es ligeramente más común en hombres que en mujeres.

FISIOPATOLOGIA:

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. Este gen quimérico se transcribe para constituir un mRNA híbrido BCR-ABL1, en el cual el exón 1 del ABL1 se sustituye por un número variable de exones 5' del BCR. Se producen proteínas de fusión Bcr-Abl, p210BCR-ABL1, que contienen dominios terminales NH2 de la Bcr y dominios terminales COOH de la Abl. Un sitio de fractura infrecuente, que se ubica en la región 3' del gen BCR, genera una proteína de fusión de 230 kDa, p230BCR-ABL1. Las proteínas de fusión Bcr-Abl pueden transformar a las células progenitoras hematopoyéticas in vitro. Por otra parte, la reconstitución de ratones sometidos a radiación en dosis letal con células de la médula ósea infectadas con un retrovirus portador del gen que codifica las p210BCR-ABL1 desencadena el desarrollo de un síndrome mieloproliferativo que se asemeja a la CML en 50% de los animales. 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, y 3) la unión de la Abl a los microfilamentos de actina del citoesqueleto se incrementa.

Diagnostico:

1. Laboratorio.

- Disminución de enzimas como la fosfatasa alcalina granulocitaria (FAG ↓) , mieloperoxidasa, lactoferrina,...
- Aumento de ácido úrico, vitamina B12 y LDH (igual que en el resto de SMPC).

Sangre periférica.

- 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.
- Serie roja. Anemia normocítica-normocrómica.
- Serie megacariocítica. Trombopenia –normal– trombocitosis.

2. Médula ósea. Hiper celular con una relación mieloide/eritroide 10:1 (normal 2-3:1). Blastos <5%

3. Citogenética de médula ósea. Presencia del cromosoma Filadelfia (95% de casos), reflejo de la translocación 9:22, que produce la unión del oncogén bcr del cromosoma 22 con el oncogén abl del cromosoma 9. Como consecuencia se obtiene un híbrido anormal: bcr/abl, que da lugar a la síntesis de una proteína (p210) con actividad tirosin-kinasa aumentada. El cromosoma Filadelfia en la LMC está presente en las células de la serie mieloide, en los precursores de las otras dos series y en los linfocitos (20% de casos), sobre todo B.

4. Biología molecular. Reordenamiento bcr/abl positivo (puede ser positivo en aquellos con el cromosoma Filadelfia negativo)

Tratamiento:

- Tratamiento de primera línea. Imatinib o nilotinib (inhibidores de la tirosín-kinasa p210), de forma indefinida. Imatinib se utiliza más por su menor precio y porque nilotinib puede usarse como segunda línea tras fracaso con imatinib.
- Tratamiento de segunda línea. En pacientes refractarios o intolerantes a imatinib se emplean inhibidores de tirosín-kinasa más potentes: nilotinib, dasatinib.
- 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) y en fase crónica.
- Interferón alfa (\pm 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.
- Terapia de soporte. Citostáticos (hidroxiurea, busulfán, ciclofosfamida), transfusiones, leucoféresis (si hay muchos leucocitos), irradiación esplénica, alopurinol (para la hiperuricemia)

Pronóstico:

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-kinasa 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 linfoblástica aguda

Definición:

La LAL es una neoplasia de células precursoras (linfoblastos) comprometidas a un linaje, ya sea B o T, con afección a médula ósea y/o a sangre periférica. Por morfología se define como linfoblasto aquella célula de tamaño pequeño a mediano, con escaso citoplasma, cromatina dispersa y en ocasiones con nucléolo visible.

Etiología y fisiopatología:

Como ya se comentó la leucemia es una enfermedad clonal originada a partir de un precursor celular, en donde alteraciones de alguno de los compartimentos celulares encargados de la hematopoyesis; en el caso de la LLA es la linfopoyesis quien se ve afectada por una mutación en alguno de los protooncogenes o genes supresores de tumor, los cuales son los encargados de la regulación de la

proliferación, supervivencia y diferenciación de las células sanguíneas. Estas mutaciones dan como resultado la transformación maligna de las células, con la consiguiente pérdida de los mecanismos de control de la replicación celular, obteniendo un bloqueo en la maduración celular y una expansión clonal. Existen diversos factores de riesgos asociados a la LLA algunos ya bien conocidos y aceptados: sexo masculino, edad de 2-5 años, haber estado expuesto a radiaciones in útero o en etapa postnatal, síndrome Down, Neurofibromatosis tipo I, síndrome Bloom, síndrome Shwachman, ataxia-telangiectasia, entre otros.

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 más frecuente:

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

Genética. Los niños que nacen con una afección que se ha relacionado con problemas genéticos y del sistema inmunitario, como el síndrome de Down, la ataxia telangiectasia (en inglés) y el síndrome de Bloom, pueden tener un riesgo más elevado de desarrollar leucemia. Un niño con un gemelo que desarrolla ALL antes de los 6 años de edad presenta un mayor riesgo de tener leucemia. Si un gemelo desarrolla leucemia durante los primeros meses de vida, el otro gemelo casi con seguridad desarrollará el mismo tipo de leucemia.

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. Las pautas de inducción a la remisión consisten en la administración de un glucocorticoide.

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. Un total de 10-12 dosis de quimioterapia intratecal triple (metotrexato, Ara-C e hidrocortisona) administradas en el curso de los primeros 6 meses son suficientes en el grupo de pacientes de menor riesgo.

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 asparraginasas o sin ellas). La intensidad adecuada y la adherencia al tratamiento de mantenimiento son muy importantes para evitar las recaídas.

Duración del tratamiento. Con los protocolos actuales no parece necesario prolongar la quimioterapia más allá de los 2-2,5 años, excepto en la LAL tipo Burkitt, donde la duración del tratamiento es mucho menor, ya que no es necesario administrar tratamiento de mantenimiento.

Pronóstico:

Factores de mal pronóstico:

Edad.

Niños 10 años, adultos >30 años.

Sexo masculino.

Presencia de adenopatías, masas o visceromegalias.

Infiltración del sistema nervioso central.

Leucocitos >50000/mm