

UNIVERSIDAD DEL SURESTE.

SEMESTRE CURSANTE;

5TO. SEMESTRE.

UNIDAD A EVALUAR;

UNIDAD 1.

MATERIA;

MEDICINA INTERNA.

TEMA DEL TRABAJO;

**RESUMEN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y LEUCEMIA LINFOBLÁTICA
AGUDA.**

NOMBRE DEL DOCENTE;

DR. EDUARDO ZEBADUA GUILLEN.

NOMBRE DE LA ALUMNA;

GLADIS JALIXA RUIZ DE LA CRUZ.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.

Definición; La leucemia mieloide crónica (LMC) se produce cuando una célula madre pluripotente sufre transformación maligna y mieloproliferación clonal, lo que conduce a una sobreproducción llamativa de granulocitos maduros e inmaduros.

Etiología; Los genes son los encargados de producir las distintas proteínas de nuestro cuerpo, estos genes están unidos constituyendo los cromosomas, los pacientes con leucemia mieloide crónica, por motivos desconocidos, desarrollan una alteración de sus cromosomas consistente en que una parte de un cromosoma de una célula de la médula ósea se desplaza a otro cromosoma, esto da lugar a un cromosoma muy corto y a otro muy largo que tiene adherido nuevo material genético, dando lugar a un nuevo gen llamado BCR-ABL, este gen es el responsable de la producción de tirosin-kinasa, la cual favorece la multiplicación incontrolada de las células mieloides, al cromosoma alterado se le denomina cromosoma Filadelfia.

Mutaciones frecuentes; Las células humanas normales crecen y funcionan basándose principalmente en la información contenida en los cromosomas de cada célula, los cromosomas son grandes moléculas de ADN contenidas en cada célula, el ADN es la sustancia química que porta nuestros genes, las instrucciones sobre el funcionamiento de nuestras células, nos parecemos a nuestros padres porque de ellos proviene nuestro ADN, pero nuestros genes afectan algo más que nuestra apariencia. Cada vez que una célula se prepara para dividirse en dos células nuevas, debe hacer una copia nueva de ADN en sus cromosomas. Este proceso no es perfecto y pueden ocurrir errores que afectan los genes contenidos en el ADN. El cáncer puede ser causado por cambios (mutaciones) en el ADN que activan los oncogenes o desactivan los genes supresores de tumores, durante los últimos años, los científicos han realizado grandes avances en la comprensión de cómo ciertos cambios en el ADN pueden causar que las células normales de la médula ósea se transformen en células leucémicas, en ningún otro cáncer se entiende este proceso mejor que en la leucemia mieloide crónica, cada célula humana contiene 23 pares de cromosomas, la mayoría de los casos de CML comienzan durante la división celular, cuando se intercambia el ADN entre los cromosomas 9 y 22, parte del cromosoma 9 va al cromosoma 22 y parte del cromosoma 22 pasa al 9.

Esto se conoce como una translocación, y da como resultado un cromosoma 22 que es más corto de lo normal. Este nuevo cromosoma anormal se llama cromosoma Filadelfia. El cromosoma Filadelfia se encuentra en las células leucémicas de casi todos los pacientes con CML, el intercambio de ADN entre los cromosomas ocasiona la formación de un nuevo gen (un oncogén) llamado BCR-ABL, este gen produce la proteína BCR-ABL, la cual es un tipo de proteína llamada tirosina cinasa, esta proteína causa que las células de la CML crezcan y se dividan sin control, en un pequeño número de pacientes con CML, las células leucémicas tienen el oncogén BCR-ABL, pero no el cromosoma Filadelfia, se piensa que el gen BCR-

ABL se debe formar de manera diferente en estas personas, en un número incluso menor de personas que parecen tener CML, no es posible encontrar ni el cromosoma Filadelfia ni el oncogén BCR-ABL, es posible que tengan otros oncogenes desconocidos que sean la causa de su enfermedad, y no se considera que en realidad tengan CML.

Edad más frecuente; La leucemia mieloide crónica (LMC) puede afectar a personas de cualquier edad y sexo, aunque es poco frecuente antes de los 10 años de edad. La enfermedad aparece con mayor frecuencia en adultos de 40 a 60 años de edad.

Factores de riesgo; Los únicos factores de riesgo para la leucemia mieloide crónica (CML) son:

- ✚ Exposición a la radiación.
- ✚ 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.

Fisiopatología; El cromosoma Filadelfia (Ph) está presente en 90 a 95% de los casos de leucemia mieloide crónica, el cromosoma Ph es el producto de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, t (9; 22), durante esta translocación, un fragmento del cromosoma 9 que contiene el oncogén ABL es translocado al cromosoma 22 y se fusiona con el gen BCR, el gen de fusión quimérica BCR-ABL es responsable de la producción de la oncoproteína tirosina cinasa bcr-abl, la oncoproteína bcr-abl tiene actividad de tirosina cinasa no controlada, que desregula la proliferación celular, disminuye la adherencia de las células leucémicas al estroma de la médula ósea y protege las células leucémicas de la muerte celular programada normal. La LMC aparece cuando una célula progenitora hematopoyética pluripotente anormal inicia una producción excesiva de todas las células del linaje mieloide, principalmente en la médula ósea pero también en localizaciones extramedulares, aunque predomina la producción de granulocitos, el clon neoplásico incluye eritrocitos, megacariocitos, monocitos e incluso algunos linfocitos T y B, las células madre normales quedan retenidas y pueden emerger después de la supresión farmacológica del clon de LMC.

Cuadro clínico; Alrededor del 85% de los pacientes con LMC se presentan en la fase crónica, a menudo, los pacientes son asintomáticos al principio, con comienzo insidioso de síntomas inespecíficos (cansancio, debilidad, anorexia, descenso de peso, sudoración nocturna, sensación de plenitud abdominal, en especial en el cuadrante superior izquierdo, artritis gotosa, síntomas de leucostasis, como acúfenos, estupor y urticaria), que pueden instar a una evaluación rápida, inicialmente, la palidez, la hemorragia, la aparición fácil de hematomas y las linfadenopatías son inusuales, pero es frecuente la esplenomegalia moderada o, en ocasiones, extrema, con la progresión de la enfermedad, la esplenomegalia puede aumentar, y puede haber palidez y hemorragia, la fiebre, las linfadenopatías marcadas y el compromiso cutáneo maculo papuloso son signos ominosos.

Diagnostico;

- Hemograma completo.
- Examen de médula ósea.
- Estudios citogenéticos (cromosoma Ph).

La leucemia mieloide crónica se diagnostica con mayor frecuencia por un hemograma completo anormal realizado en forma incidental o durante la evaluación de una esplenomegalia. El recuento de granulocitos es alto, en general $< 50.000/\text{mcL}$ ($\leq 50 \times 10^9/\text{L}$) en pacientes asintomáticos y de $200.000/\text{mcL}$ ($200 \times 10^9/\text{L}$) a $1.000.000/\text{mcL}$ ($1,000 \times 10^9/\text{L}$) en los pacientes sintomáticos. La neutrofilia (desviación a la izquierda del recuento diferencial de linfocitos), la basofilia y la eosinofilia son comunes. El recuento de plaquetas es normal o está aumentado moderadamente y, en algunos pacientes, la trombocitosis es la primera manifestación. La concentración de hemoglobina suele ser $> 10 \text{ g/dL}$ ($> 100 \text{ g/L}$). La revisión del frotis periférico puede ayudar a diferenciar la LMC de la leucocitosis por otra etiología. En la LMC, el frotis periférico muestra a menudo granulocitos inmaduros y eosinofilia y basofilia absolutas. Sin embargo, en pacientes con recuento de leucocitos $\leq 50.000//\text{mcL}$ ($\leq 50 \times 10^9/\text{L}$) e incluso algunos con recuentos más altos, los granulocitos inmaduros pueden no verse.

Debe practicarse examen de médula ósea para evaluar el cariotipo, así como la celularidad y el grado de mielofibrosis, el diagnóstico se confirma al encontrar el cromosoma Ph en muestras examinadas con estudios citogenéticos o moleculares, la anormalidad citogenética clásica de Ph está ausente en 5% de los pacientes, pero el uso de hibridación fluorescente in situ (FISH) o reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-PCR) puede confirmar el diagnóstico. Durante la fase acelerada de la LMC, suelen sobrevenir anemia y trombocitopenia, puede haber aumento de basófilos, y la maduración de los granulocitos puede ser defectuosa, la proporción de células inmaduras puede aumentar, en la médula ósea, se puede desarrollar mielofibrosis y pueden existir sideroblastos, la evolución del clon neoplásico puede asociarse con desarrollo de nuevos cariotipos anormales, a menudo un cromosoma 8 extra o un isocromosoma 17q.

Tratamiento;

- Inhibidores de la tirosina cinasa.
- En ocasiones, trasplante de células madre alogénicas.

El tratamiento de la leucemia mieloide crónica depende del estadio de la enfermedad, los inhibidores de la tirosina cinasa (imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib) no son curativos, pero son extremadamente eficaces en la fase crónica asintomática y son la opción de tratamiento inicial para los pacientes en esta fase, los inhibidores de la tirosina cinasa también se usan a veces en la fase acelerada o explosiva, el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas

está reservado para pacientes con LMC en fase acelerada o blástica o para aquellos con enfermedad resistente a los inhibidores de la tirosina cinasa disponibles.

Pronostico; Con el uso de inhibidores de la tirosina cinasa, la supervivencia es > 90% a los 5 años después del diagnóstico para la LMC en fase crónica. Antes de que se usaran los inhibidores de la tirosina cinasa, incluso con tratamiento, del 5 al 10% de los pacientes tratados moría dentro de los 2 años del diagnóstico, y de ahí en adelante, moría del 10 al 15% cada año. La mediana de supervivencia era de 4 a 7 años. La mayoría (90%) de las muertes sobrevenían después de una fase blástica o de la fase acelerada de la enfermedad. La mediana de supervivencia después de una crisis blástica es de alrededor de 3 a 6 meses o más prolongada si se logró la remisión.

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

Definición; La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer pediátrico más frecuente; también afecta a adultos de todas las edades. La transformación maligna y la proliferación no controlada de una célula progenitora hematopoyética con diferenciación anormal y de supervivencia prolongada determinan un alto número de blastocitos circulantes, reemplazo de la médula ósea normal por células malignas y posibilidad de infiltración leucémica del sistema nervioso central y los testículos.

Etiología; La causa de las ALL se desconoce. Sin embargo, hay factores internos y externos que influyen en la incidencia de la enfermedad. En la ALL, la herencia de ciertas enfermedades y la exposición a radiación ionizante o a ciertas sustancias químicas, incluida la quimioterapia, se relacionan con un mayor riesgo de desarrollar leucemia, aunque en menor grado que en la leucemia mieloide aguda (AML, acute myeloid leukemia).

Mutaciones frecuente; En la ALL, se pueden encontrar mutaciones en muchos genes diferentes, aunque cambios mayores en uno o más cromosomas también son comunes, aun cuando estos cambios conllevan secciones más grandes de ADN, probablemente sus efectos siguen debiéndose a cambios en sólo uno o unos pocos genes que están en esa parte del cromosoma. Varios tipos de cambios en los cromosomas se pueden encontrar en las células de la ALL.

Las translocaciones son el tipo más común de cambio cromosómico que puede dar lugar a la leucemia, una translocación significa que el ADN de un cromosoma se desprende y se une a un cromosoma diferente, el punto en el cromosoma donde ocurre el desprendimiento puede afectar los genes cercanos, por ejemplo, puede activar los oncogenes o desactivar los genes que ayudarían normalmente a una

célula a madurar. La translocación más común en la ALL de adultos se conoce como cromosoma Filadelfia, que es el intercambio de ADN entre los cromosomas 9 y 22 y se abrevia como t (9; 22). Muchas otras translocaciones, menos comunes, pueden ocurrir también, incluyendo las que ocurren entre los cromosomas 4 y 11, t (4; 11), o entre los cromosomas 8 y 14, t (8; 14).

Otros cambios cromosómicos como las deleciones (pérdida de una parte de un cromosoma) y las inversiones (el reordenamiento del ADN dentro de una parte del cromosoma) también pueden a veces encontrarse en células de la ALL, aunque son menos comunes. En muchos casos de ALL, no se conocen los cambios genéticos que causan la leucemia.

Algunas personas con ciertos tipos de cáncer tienen mutaciones del ADN que heredan de uno de los padres y que aumentan su riesgo de padecer la enfermedad. Aunque esto puede suceder a veces con la ALL, como con algunos de los síndromes genéticos abordados en Factores de riesgo para la leucemia linfocítica aguda, las mutaciones hereditarias no son una causa común de la ALL.

Edad más frecuente de presentación; La ALL es la enfermedad neoplásica más frecuente en niños, con un pico temprano a los tres a cuatro años de edad. La incidencia en adultos varía entre 0.7 y 1.8/100 000 habitantes por año, un poco más alta en adultos jóvenes (1-1.5 para el grupo de 15-24 años) y después descende, sólo para aumentar de nuevo hasta 2.3 en las personas mayores de 65 años. La frecuencia de los subtipos inmunitarios, citogenéticos y genéticos cambia con la edad.

Factores de riesgo; Según la clasificación FAB los criterios de morfología celular clasifican las LLA en tres tipos (L1, L2 y L3). Aproximadamente entre el 70 y 85% del total de LLA es de tipo L1. Este sistema no es clínicamente importante, ya que no ayuda a planificar el tratamiento. Los pacientes pediátricos con LLA se clasifican en dos grupos de riesgo: habitual y alto riesgo. Hay factores predictivos de riesgo que incluyen indicadores clínicos y de laboratorio en el diagnóstico, además, el tipo de leucemia también es determinante en la respuesta inicial al tratamiento.

- ✚ Edad; los pacientes menores de un año y mayores de 10 años son considerados pacientes de alto riesgo, por lo que en estos grupos de edad es de consideración la ejecución de un tratamiento más agresivo con el fin de obtener resultados más favorables, los pacientes pediátricos en el grupo de edad entre 1 y 9 años tienen un mejor pronóstico.
- ✚ Sexo; las pacientes de sexo femenino tiene un mejor pronóstico que los pacientes de sexo masculino, esto se debe en parte a la aparición de recaídas testiculares que puede presentarse con un mayor riesgo de recaída, debido a factores que no se entienden completamente, se ha descrito que los pacientes pediátricos afro descendientes o los hispanos con diagnóstico de LLA tienen una tasa de curación más baja que los niños de otras razas.

Los pacientes que presentan un recuento total de glóbulos blancos alto se clasifican como casos de alto riesgo y por lo general requieren un tratamiento más intensivo; ya que un recuento de 50,000 células/mm es un punto de corte entre un mejor o peor pronóstico debido a la relación existente entre el número elevado de glóbulos blancos en sangre y otros factores pronósticos de alto riesgo, como las translocaciones cromosómicas.

Fisiopatología; la leucemia linfoblástica aguda es causada por una serie de aberraciones genéticas adquiridas. Por lo general, la transformación maligna tiene lugar en el nivel de la célula madre pluripotente, aunque a veces afecta una célula madre especializada con capacidad de autorrenovación más limitada. La proliferación anormal, la expansión clonal, la diferenciación aberrante y la disminución de la apoptosis (muerte celular programada) determinan el reemplazo de los elementos normales de la sangre por células malignas.

En la leucemia linfoblástica aguda, las neoplasias linfoides precursoras se clasifican ampliamente según su linaje en...

- Leucemia/linfoma linfoblástico B (LLA-B/LLB)
- Leucemia/linfoma linfoblástico T (LLA-T/LLB)

Los individuos neutropénicos generalmente experimentan infecciones bacterianas, fúngicas y virales del SNC. Los parámetros de rutina en el LCR se modifican con frecuencia de forma inespecífica en estos pacientes. La falta de inmunidad de las células T o la actividad de los macrófagos predisponen a la toxoplasmosis cerebral⁵⁴. Las técnicas de diagnóstico adecuadas, incluidas la neuroimagen, el examen del LCR y en casos cuidadosamente seleccionados, la biopsia de la masa focal se debe lograr de inmediato en caso de sospecha de infección del SNC. Los análisis de LCR que incluyen tinción y microscopía, cultivo, técnicas serológicas y ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son obligatorios para reconocer la meningoencefalitis, que generalmente es causada por virus, *Candida* spp. Y bacterias. Las lesiones focales, típicamente causadas por *Toxoplasma* o *Aspergillus* spp., podrían requerir una biopsia cerebral. La neuroimagen debería depender comúnmente de la resonancia magnética, ya que es más sensible que la TC para el diagnóstico de la mayoría de las infecciones del SNC.

Diagnostico;

- Hemograma completo y frotis de sangre periférica
- Examen de médula ósea
- Estudios histoquímicos, citogenéticos y de inmunofenotipificación.

El diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda se confirma cuando las células blásticas de origen linfóide son $\geq 20\%$ de las células nucleadas de la médula ósea o $\geq 20\%$ de las células no eritroides cuando el componente eritroide es $> 50\%$. Si

las células de la médula ósea son insuficientes o no están disponibles, el diagnóstico se puede realizar con el mismo criterio utilizando una muestra de sangre periférica.

Los primeros análisis que se realizan son hemograma completo y frotis periférico; la pancitopenia y los blastocitos periféricos sugieren una leucemia aguda. En el frotis periférico, los blastocitos pueden acercarse al 90% del recuento de glóbulos blancos. En el diagnóstico diferencial de pancitopenia grave, deben considerarse la anemia aplásica, las infecciones virales como la mononucleosis infecciosa y las deficiencias de vitamina B12 y ácido fólico. Las reacciones leucemoides (leucocitosis granulocítica significativa [es decir, leucocitos $> 50.000/\text{mcL}$, $> 50 \times 10^9/\text{L}$] producidos por la médula ósea normal) en respuesta a la enfermedad infecciosa nunca se manifiestan con recuentos elevados de blastos. A diferencia de lo que ocurre en la LMA, los bastones de Auer (inclusiones azurofílicas lineales en el citoplasma de las células blásticas) nunca están presentes en la leucemia linfoblástica aguda. El examen de médula ósea (aspiración y biopsia con aguja) se realiza de forma rutinaria. Se observa clásicamente entre un 25 y 95% de blastocitos en la médula ósea. Los estudios histoquímicos, citogenéticos y de inmunotipificación ayudan a distinguir los blastos de la LLA de los de la LMA u otros procesos patológicos. Los estudios histoquímicos incluyen la tinción de desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT), que es positiva en células de origen linfóide. La detección de marcadores inmunofenotípicos específicos como CD3 (para células linfoides que se originan en las células T) y CD19, CD20 y CD22 (para células linfoides que se originan en células B) es esencial para clasificar las leucemias agudas.

Tratamiento; El tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada generalmente consiste en 3 a 4 ciclos de varios fármacos quimioterápicos que no generen resistencia cruzada durante los primeros 9 a 12 meses, seguidos de 2,5 a 3 años de quimioterapia de mantenimiento.

Quimioterapia

Las 4 fases generales de la quimioterapia de la leucemia linfoblástica aguda incluyen

- Inducción de la remisión
- Consolidación posterior a la remisión
- Mantenimiento en el intervalo e intensificación
- Mantenimiento

Los componentes de la terapia de inducción incluyen

- Una dosis alta de corticosteroides
- Una antraciclina
- Vincristina

Pronostico; En las LLA de los adultos se acostumbra a identificar dos grupos pronósticos: las LLA de riesgo estándar (20-25 % de los casos con una supervivencia esperada del 60 % o algo superior) y las LLA de alto riesgo (con una frecuencia del 70-75 % y una supervivencia esperada del 40 %). Esta clasificación permite asimismo modular la intensidad del tratamiento del paciente.