



- Licenciado en medicina Humana campus

Comitán

- Biología Molecular en la Clínica
 - Titulo: Leucemia
- León Felipe Cárdenas Hernández
- Q.F.B. Alberto Alejandro Maldonado López
 - 27/ Abril de 2023

Definición

Termino utilizado que define a grupo de enfermedades malignas de la sangre; el tratamiento de este se caracteriza por tener proliferación clonal autónoma y anormal de células que dan origen al resto de células normales en la sangre: esto implica a que ocupan un cambio genético con función de producirse de forma anormal, provocando una anemia progresiva, sangrado anormal y predisposición a infecciones; si estas células anormales invaden otros tejidos, producen una falla a funcionamiento de los órganos.

Manifestaciones Clínicas

El cuadro clínico es diverso y depende del tipo de leucemia si este es aguda o crónica y lo cual es que para las dos ocurren manifestaciones clínicas inespecíficas como:

Fatiga, cansancio fácil, debilidad generalizada, deseos de permanecer en reposo o en cama y el requerimiento de ayuda de alguien para satisfacer necesidades personales; los pacientes con leucemias crónicas son de e curso indolente y hasta un 50% se descubren en revisión clínica de rutina o por laboratorio para aquellos pacientes que acuden a donar sangre. Y en formas agudas las manifestaciones se derivan de la deficiencia de alguna de las líneas celulares como los son: Eritrocitos de síndrome anémico cuya intensidad depende del grado de hipoxemia sin importar el grado de anemia con disnea de medianos esfuerzos hasta la ortopnea. Plaquetas; petequias, equimosis en extremidades y en casos mas graves, hemorragia seca y húmeda con epistaxis, gingivorragia, hematuria, melena o hematoquecia. Leucocitos: fiebre, diaforesis, infecciones locales hasta una franca septicemia de bacterias u hongos que ocurren con neutropenia menor a 250 neutrófilos/mm totales. Con esto podemos inferir en las enfermedades de Síndrome infiltrativo; referido a implantación anómala en cualquier tejido que frecuentemente es: Hepatomegalia, adenomegalia , cutis leucémica, dolor óseo por expansión de medula ósea, tejidos blandos , testicular , SNC, encías y cualquier sitio en ellos; Trastornos metabólicos: estos resultan de la misma hiperproducción anormal de células malignas con aumento de apoptosis. Generando de esta manera que las pruebas de laboratorio revisen especialmente: la anemia de cualquier grado, leucopenia o leucocitosis, trombocitopenia y combinaciones como la bicitopenia o pancitopenia.

Siendo así el tratamiento dirigido para este se divide en 2 aspectos importantes: siendo el primero de ellos ser específico anti leucémico basado en el uso de medicamentos de origen

químico, conocido por el nombre de quimioterapia cuyo objetivo principal es erradicar las células leucémicas del organismo; haciendo así el segundo aspecto del tratamiento un apoyo para complicaciones que por lo general presentan pacientes con ingreso de: anemia, hemorragia anormal, infecciones pulmonares y generalizadas hasta cualquier complicación adyacente del paciente, padecimientos preexistentes a

Leucemia aguda: enfermedades invasivas en las que la transformación maligna ocurre en estadios precoces de diferenciación de los progenitores hematopoyéticos --> cel. neoplásicas indiferenciadas (blastos) --> fallo medular e infiltración orgánica por acumulación

Transformación neoplásica por un proceso de acumulación de mutaciones sucesivas en los genes que se dirigen y regulan las funciones blásticas (reproducción, diferenciación, supervivencia y muerte)

Ocurre en cualquiera de los tipos de células

Las mutaciones que conllevan ventaja selectiva en la supervivencia genera clones persistentes

Factores de riesgo

- Edad: >70 años
- Terapia antineoplásica
- Sx. hereditarios o alteraciones genéticas familiares: anemia de Fanconi, sx. Down, Nijmegen, Seckel, Bloom, Noonan, Li-Fraumeni, neurofibromatosis
- Virus: Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis C
- Fármacos antineoplásicos: inhibidores de la topoisomerasa II
- Alquilantes
- Agentes químicos: Benceno
- Radiaciones

+ de 5,200 mutaciones en 76 genes o regiones, con + de 2 mutaciones en el 84% de los casos

Mutaciones son en patrones --> determinan el fenotipo, pronostico y tx

Anomalías cromosómicas

- Traslocaciones cromosómicas balanceadas --> típicas de Novo, afectan jóvenes.
 - o Se genera un intercambio de zonas enteras entre 2 cromosomas --> 2 cromosomas anómalos
 - o Neógenos de fusión generados por traslocación --> codifican una proteína de fusión (BCR-ABL en la t(8;14).
 - o O el gen traslocado de apone a un gen activados que determina su sobreexpresión (gen MYC en la t(8;14))
 - o Traslocaciones balanceadas son de buen pronostico y mayoría afecta a genes reguladores de factores de transcripción (CBF).
 - Entre ellas están la t(15;17) --> produce fusión de los genes PML-RAR-alfa en la leucemia aguda promielocitica
 - La t(8;21) □ que afecta a los genes RUNX-RUNX1, y la inv(16) o t(16;16), que afecta a los genes CFBF-MYH11
 - o Alteraciones numéricas □ deleciones de grandes zonas del cromosoma o perdidas o ganancias de un cromosoma entero □ típicas en leucemias de pacientes de edad avanzada
 - Suelen afectar a los cromosomas, 5, 6, 7, 11, 20 e Y □ provocan perdida de genes supresores tumorales □ ventaja de supervivencia
 - Las ganancias afectan frecuentemente a cromosomas 8, 12, 19 y 21 □ adquiridas durante la evolución clonal
 - Deleciones o perdidas □ mal pronostico, principalmente en perdidas del Cr7 o del7q, perdida del Cr5 o del5q o en los que presentan 3 o + alteraciones cromosómicas. Peor pronostico en el cariotipo monosomico (perdida de 2 o + cromosomas) y del17p (TP53)

Anomalías subcitogeneticas

- >50% tienen el cariotipo normal
- Mutaciones clase 1: afectan genes que regulan la proliferación celular

- o BCR-ABL, Ph-like, gen FLT3, JAK2, NRAS, CKIT
- Mutaciones de clase 2: afecta a genes reguladores de la transcripción (necesarios para la diferenciación y maduración celular)
- o Mutaciones del grupo CBF □ traslocaciones como t(8;21), t(15;17) e inv(16)
- Cariotipo normal □ mutaciones del gen CEBPA (buen pronostico)
- Mutaciones clase 3: precedidas de hemopatía previa, gran cantidad de mutaciones genéticas
- o Gem MLL en el Cr11 y de otros genes modificadores de la cromatina □ mal pronostico; mutaciones del ADN (IDH1/2, DNMT3, TET2, ASXL1) □ resultados favorables
- Clase 4 y 5: mutaciones del gen de la nucleofosfamina NPM1, proteína transportadora multifuncional del núcleo al citoplasma (frec. En LAM) □ pronostico intermedio
- Desfavorables las mutaciones de TP53 (gen regulador de la apoptosis)

LAP □ traslocación típica t(15;17), apone el gen de la cadena alfa del receptor del ácido retinoico (RAR-alfa) en la banda q21 del cromosoma 17 con el gen PML en 15q22 □ se producen 2 ARN de fusión, RAR-alfa-PML y PML-RAR-alfa

- Este segundo, en el cromosoma 15q+ se traduce una proteína de fusión PML-RAR-alfa, que resulta ser un receptor anormal para su agonista fisiológico (ac. Retinoico) □ defecto de transcripción con bloqueo de la diferenciación a nivel del promielocito e inhibición de apoptosis celular.

Tabla III. Leucemias agudas linfoblásticas. Clasificación morfológica del grupo cooperativo Franco-Americano-Británico

Tipo	Tamaño celular	Núcleo	Citoplasma
L1	Homogéneo Células pequeñas	Redondo, regular Sin nucléolo	Escaso Ligera basofilia
L2	Heterogéneo Células grandes	Irregular, con escotaduras Uno o más nucléolos	Abundante Basofilia variable
L3	Homogéneo Células grandes	Redondo u ovalado Nucléolos prominentes	Abundante Intensa basofilia y vacuolas

Tabla IV. Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas

- LAL de precursor B¹ (80%, morfología L1 y L2): expresa CD19, CD22, CD79a (al menos 2):
 - LAL-pro-B (B1)
 - LAL-común CD10+ (B2)
 - LAL-pre-B IgM citoplasma+ (B3)
- LAL-B madura (5%, morfología L3) (B4): expresa inmunoglobulina de superficie (κ o λ) o cadenas ligeras citoplasmáticas
- LAL de precursor T² (15 %, morfología L2): expresa CD3 (citoplasma o de membrana)
 - LAL-T precoz (CD3 citoplasma, CD7, CD5+/-, CD2+/-)
 - LAL-T cortical (CD3 citoplasma y membrana, CD7, CD1a)
- LAL-T madura (CD3 membrana)

1. La mayoría son TdT+ (excepto LAL-B4) y HLA-DR+. 2. La mayoría son TdT+, HLA-DR-.
LAL: leucemia aguda linfoblástica.

El inmunofenotipo refleja la estirpe celular de la que provienen y el nivel de su bloqueo madurativo

Clasificación:

- Estirpe B (80% de los casos)
- Estirpe T

La variante + frecuente es la LAL común CD10 (CALLA) positiva (65% en niños → favorable, y 50% en adultos), seguida de la pro-B en los adultos (25%) y la pre-B en los niños (25%)

La variedad B madura (tipo Burkitt) → menos frecuente, TdT negativas, de morfología L3 y con un marcador cromosómico específico, t(8;14), implicado el oncogen cMYC → mal pronóstico

El estirpe T suele presentarse en varones adolescentes como una masa mediastínica, los blastos se tiñen de forma característica con la fosfatasa acida → pronóstico intermedio

Tabla V. Anomalías cromosómicas y sus correlaciones en las leucemias agudas linfoblásticas			
Alteración cromosómica	Genes implicados	Fenotipo predominante	Clínica y pronóstico
Hiperdiploidía (51-65 cromosomas)	Varios	Línea B	Favorable
Hiperdiploidía (< 51 cromosomas) Triploidia y tetraploidia	Varios	Línea B	Intermedio
t(12;21)(p12,q22)	<i>TEL/RUNX1</i>	Línea B	Favorable
Deleciones: del(6q), del(9p), del(12p)	Varios	Línea B	Intermedio
Hipodiploidía (< 44 cromosomas) Hipodiploidía grave (39-30 cromosomas) Casi haploide (23-38 cromosomas)	Varios		Desfavorable Muy desfavorable Muy desfavorable
t(8;14)(q24;q32)	<i>CMYC-IgH</i>	LAL-B madura	Morfología L3, infiltración extramedular Mal pronóstico
t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR-ABL</i>	Línea B	Leucocitosis Mal pronóstico
Cariotipo normal Ph-like	<i>IKZF1, ABL, JAK2, CSFR1, CRLF2, PDGFB</i>	Línea B	Mal pronóstico
t(4;11)(q21;q23)	<i>MLL-AF4</i>	Línea B	Hiperleucocitosis, recién nacidos Muy mal pronóstico
t(1;19)(q23;p13)	<i>E2A-PBX1</i>	LAL-pre B	Leucocitosis, raza negra, infiltración del SNC Mal pronóstico
t(11;14)(p15;q11)	<i>LMO1-TCR</i>	LAL-T	Hiperleucocitosis, enfermedad extramedular

Bibliografias

1. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62:47.
2. Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:83.
3. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.
4. Cancer Research UK: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/childrens-cancer/acute-lymphoblastic-leukaemia/about>
5. UptoDate. Patient education: Leukemia in children (The Basics). Retrieved May 6, 2020, from https://www.uptodate.com/contents/leukemia-in-children-the-basics?search=childhood+ALL&topicRef=6244&source=see_link
6. Terwilliger T, and Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 7, e577 (2017). <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>