



# **Universidad del Sureste**

**Licenciatura en Medicina Humana**

**Docente:**

**Q.F.B. Alberto Alejandro Maldonado López**

**Alumno:**

**Russell Manuel Alejandro Villarreal**

**Semestre y grupo:**

**8 "B"**

**Materia:**

**Biología Molecular en la Clínica**

**Proyecto:**

**Ensayo**

**Comitán de Domínguez, Chiapas a; 25 de abril de 2023.**

## Leucemia para el médico general

Leucemia es el término que se utiliza para definir un grupo de enfermedades malignas de la sangre. La leucemia se caracteriza por tener una proliferación clonal, autónoma y anormal de las células que dan origen al resto de células normales de la sangre (comportamiento tumoral en general). Esto implica que una célula temprana sufre cambios genéticos que harán que se produzca sin control una clona anormal de sí mismas. Las células anormales se multiplican en imagen y semejanza de ellas mismas, por lo que ocupan paulatinamente el espacio de la médula ósea normal y provocan anemia progresiva, sangrado anormal y predisposición a las infecciones. Cuando las células anormales invaden otros tejidos, se producirá falla del funcionamiento del órgano que se ocupa, por ejemplo, la infiltración del sistema nervioso central que ocurre en la leucemia aguda linfoblástica se podría manifestar con cefalea, crisis convulsivas, alteraciones motoras focalizadas y aumento de la presión intracraneal.

### Clasificación:

Clasificación morfológica de las leucemias reconoce 11 tipos. Clasificación FAB	
<b>Leucemias agudas mieloblásticas</b>	
<b>M0</b>	Leucemia aguda mieloblástica con diferenciación mínima
<b>M1</b>	Leucemia aguda mieloblástica sin maduración
<b>M2</b>	Leucemia aguda mieloblástica con maduración
<b>M3</b>	Leucemia aguda promielocítica
<b>M4</b>	Leucemia aguda mielomonoblástica
<b>M4Eo</b>	Leucemia aguda mielomonoblástica con eosinófilos anormales
<b>M5</b>	Leucemia aguda monoblástica pura
<b>M6</b>	Eritroleucemia
<b>M7</b>	Leucemia aguda megacarioblástica
<b>Leucemias agudas linfoblásticas</b>	
<b>L1</b>	Leucemia linfoblástica típica
<b>L2</b>	Leucemia linfoblástica atípica
<b>L3</b>	Leucemia similar al linfoma de Burkitt

### Clasificación de la OMS de las neoplasias mieloides y leucemias agudas

#### Neoplasias mieloproliferativas

Leucemia mielógena crónica, BCR-ABL1 positiva
Leucemia neutrofílica crónica
Policitemia vera
Mielofibrosis primaria
Trombocitemia esencial
Leucemia eosinofílica crónica inespecífica
Mastocitosis
Neoplasias mieloproliferativas no clasificables
<b>Neoplasias linfoides y mieloides asociadas con eosinofilia y anomalías de PDGFRA, PDGFRB o FGFR1 (factor de crecimiento derivado del receptor de plaquetas)</b>
Neoplasias mieloides y linfoides asociadas con rearrreglo PDGFRB
Neoplasias mieloides asociadas con rearrreglo PDGFRB
Neoplasias mieloides y linfoides asociadas con anomalías de FGFR1
<b>Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (MDS/MPN)</b>
Leucemia mielomonocítica crónica
Leucemia mielóide crónica atípica, negativa para BCR-ABL1
Leucemia mielomonocítica juvenil
Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa inclasificable
Provisionalmente conocida como: Anemia refractaria con sideroblastos anulares y trombocitosis
<b>Síndrome mielodisplásico</b>
Citopenia refractaria con displasia de una línea celular
Anemia refractaria
Neutropenia refractaria
Trombocitopenia refractaria
Anemia refractaria con sideroblastos anulares
Citopenia refractaria con displasia de varias líneas celulares
Anemia refractaria con exceso de blastos (menos del 20%)
Síndrome mielodisplásico con delección(5q) aislada
Síndrome mielodisplásico inclasificable
Síndrome mielodisplásico infantil
<b>Leucemia mielóide aguda y neoplasias relacionadas</b>

Leucemia mieloide aguda con anomalías genéticas recurrentes
LMA con t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
LAP con t(15;17)(q22;q12); PML-raraα
LMA con t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
LMA con t(6;9)(p23;q34); DEK-NEP214
LMA con inv(3)(q21q26.2); RPN1-EVI1
LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
Leucemia mieloide aguda con cambios relacionados a mielodisplasia
Neoplasias mieloides relacionadas a tratamiento previo (Inmunosupresores, quimioterapia)
Leucemia mieloide aguda sin otras especificaciones
LMA con diferenciación mínima
LMA sin maduración
LMA con maduración
Leucemia mielomonocítica aguda
Leucemia monoblástica/monocítica aguda
Leucemia eritroide aguda
Leucemia eritroide pura
Eritroleucemia, eritroide/mieloide
Leucemia megacarioblástica aguda
Leucemia basofílica aguda
Panmielosis aguda con mielofibrosis
Sarcoma mieloide
Proliferaciones mieloides relacionadas al síndrome de Down
Mielopoyesis anormal transitoria
Neoplasia blástica plasmocitoide de células dendríticas
<b>Leucemias agudas de linaje ambiguo</b>
Leucemia aguda indiferenciada
Leucemia aguda de fenotipo mixto con t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
Leucemia aguda de fenotipo mixto con t(v;11q23); rearrreglo MLL
Leucemia aguda de fenotipo mixto, mieloide B, NOS
Leucemia aguda de fenotipo mixto, mieloide T, NOS
Provisional: Leucemia/Linfoma linfoblástica de células natural killer (NK)

<b>Leucemia/Linfoma linfoblástico B</b>
Leucemia/Linfoma linfoblástico B, NOS
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22)(q34;q11.2);BCR-ABL1
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23); reareglo MLL
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13;q22) TEL-AML1
Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperploidía
Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipoploidía
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(5;14)(q31;q32) IL3-IGH
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1
<b>Leucemia linfoma linfoblástico T</b>

### **Manifestaciones clínicas:**

El cuadro clínico es diverso y dependerá del tipo de leucemia.

<b>Manifestaciones clínicas de la leucemia</b>	
<b>Fiebre</b>	<b>Podagra</b>
<b>Dolor óseo</b>	<b>Adenomegalia local o generalizada</b>
<b>Diaforesis</b>	<b>Crecimiento abdominal por esplenomegalia</b>
<b>Pérdida de peso</b>	<b>Hepatomegalia</b>
<b>Astenia y adinamia</b>	<b>Tumores en tejidos blandos</b>

Las leucemias crónicas son de curso indoloro y hasta en u 50% de los casos se descubren en una revisión clínica de rutina o de laboratorio en voluntarios que se consideran sanos y acuden a donar sangre, sin embargo, conforme progresa la enfermedad, se presentan las manifestaciones inespecíficas que se convierten en específicas.

En las formas agudas, las manifestaciones específicas se derivan de la deficiencia de alguna de las líneas celulares:

- 1.- eritrocitos: síndrome anémico cuya intensidad dependerá del grado de hipoxemia sin importar el grado de anemia.
- 2.- plaquetas: petequias, equimosis en extremidades, y en casos más graves generalizados, hemorragia seca y húmeda con epistaxis, gingivorragia, hematuria, melena o hematoquesia.

3.- leucocitos: fiebre, diaforesis, infecciones localizadas hasta una franca septicemia. Ocurre con neutropenia menor a 250 neutrófilos/mm<sup>3</sup> totales.

**Síndrome infiltrativo:** se refiere a la implantación anómala en cualquier tejido, aunque lo frecuente es:

Hepatomegalia o esplenomegalia	Adenomegalia	Cutis leucémica.	Dolor óseo por expansión de la médula ósea
Tejidos blandos	Testicular	SNC	Encías y cualquier sitio

**Trastornos metabólicos:** resultado de la hiperproducción anormal de células malignas y el aumento de apoptosis.

Acidosis	Aumento de la deshidrogenasa láctica	Hiperkalemia
Hiperuricemia	Aumento de la $\beta_2$ microglobulina.	

### Leucemias crónicas

1.- Leucemia linfocítica crónica: Ocurre con más frecuencia en las personas de mayor edad y el criterio es la persistencia de linfocitosis de más de  $10 \times 10^9/l$ , y la MO con infiltración de más del 50% de linfocitos con fenotipo CD5+. El criterio de administrar tratamiento es la duplicación de la cuenta de linfocitos en un año o la progresión de adenomegalia o esplenomegalia, aunque algunos casos escapan de este criterio por la presencia de anemia hemolítica o trombocitopenia autoinmune y entonces se indica el tratamiento a base de la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y prednisona, en los estadios I y II sólo someter a observación y esperar evolución sin tratamiento.

2.- Leucemia mieloide crónica (LMC): En esta enfermedad existe un gran avance en el conocimiento de la presencia del cromosoma Filadelfia, que fue descrito en 1950 en esa ciudad de la Unión Americana y que a sus inicios significó el primer marcador cromosómico en asociación a malignidad, sin embargo al paso de los años de investigación, se logró conocer la t(9;22) con la expresión funcional del cromosoma con la producción de una oncoproteína con gran actividad de tirocinocinasa, que incrementa la proliferación celular y que a su vez

explica la gran leucocitosis y trombocitosis con que se presentan estos pacientes, así como la gran esplenomegalia

## **Neoplasias mieloides**

Las neoplasias mieloides se derivan de progenitores en la médula ósea, que se diferencian en eritrocitos, granulocitos, monocitos y megacariocitos. En la clasificación FAB se reconocen 3 categorías principales: 1.- Leucemia mieloide aguda. 2.- Síndromes mielodisplásicos. 3.- Neoplasias mieloproliferativas.

Los determinantes más importantes de las categorías reconocidas utilizan sus características morfológicas, histoquímicas e inmunofenotípicas y son el porcentaje de blastos, el linaje celular y el grado de diferenciación de las células neoplásicas. En años recientes, las características genéticas, así como el tratamiento previo y la evolución de la mielodisplasia, mostraron un impacto significativo en el comportamiento clínico de estos padecimientos que no siempre se correlacionan adecuadamente con las categorías de la FAB, por lo que el debate central para su reclasificación fue el discriminar entre las entidades patológicas y los factores pronósticos, para lograr una clasificación con relevancia clínica y significancia para el patólogo. Algunas anomalías genéticas parecen definir a diferentes enfermedades, mientras que otras representan factores pronósticos de una enfermedad específica.

Actualmente, la clasificación de la OMS reúne a los padecimientos mieloides en 4 grupos principales:

- 1.- Enfermedades mieloproliferativas
- 2.- Síndromes mielodisplásicos
- 3.- Enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas
- 4.- Leucemias agudas mieloides

Las enfermedades mieloproliferativas, son un grupo de trastornos clonales asociados con la proliferación de una o más líneas mieloides. Cada vez resulta más claro que estas enfermedades, se asocian a menudo con mutaciones que ocasionan incrementos anormales en la actividad de tirosino-cinasas y en la proliferación de células progenitoras de la médula ósea, independientes de factores de crecimiento. El prototipo de las neoplasias mieloproliferativas es la leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia positivo (Ph1) (BCR/ABL).

## **Neoplasias linfoides**

Son aquellas que se originan de las células que normalmente se desarrollan en linfocitos T (LT citotóxicos, colaboradores o reguladores) o linfocitos B (linfocitos o células plasmáticas). En general, las neoplasias linfoides se dividen en aquellas que derivan de precursores linfoides y aquellas provenientes de linfocitos maduros y células plasmáticas y posteriormente se agrupan de acuerdo a su estirpe (B o T). Históricamente, las neoplasias linfoides que se presentan en la médula ósea y que involucran a la médula ósea se han separado de aquellas que se presentan como un tumor (linfoma). Sin embargo, ahora se sabe que cualquier linfoma se puede presentar con características clínicas de leucemia y que cualquier leucemia puede presentarse ocasionalmente como un tumor (sarcoma granulocítico).

1.- Neoplasias de precursores: Existe el consenso de que las neoplasias de precursores que se presentan como tumores sólidos y aquellos que involucran a la médula ósea y la sangre son biológicamente la misma enfermedad con diferentes presentaciones clínicas. La mayoría de las neoplasias de precursores linfoides se presentan como leucemias, por lo que se acordó que la clasificación debería mantener el término LAL para la fase leucémica de las neoplasias precursoras de tipos B y T.

2.- Neoplasias de células B maduras: La clasificación propuesta considera a los linfomas y leucemias del mismo tipo celular como una misma enfermedad con diferentes presentaciones clínicas o estadios.

## **Neoplasias de línea mieloide y linfoides**

Algunas neoplasias expresan marcadores tanto de líneas mieloides como linfoides, este grupo representa a las leucemias de linaje ambiguo, que son aquellas que o no presentan características de línea linfoide ni mieloide (leucemia aguda indiferenciada) o presentan características de ambas líneas (leucemia aguda de fenotipo mixto o de líneas mixtas).

## **Diagnostico pag 4**

La evidencia clínica predomina como la piedra angular de la sospecha diagnóstica de las leucemias y de cualquier padecimiento, pero lo que sigue es complementar el diagnóstico con el apoyo del laboratorio clínico en la citometría hemática completa o especial, lo que quiere decir, la observación minuciosa del frotis de sangre periférica por personal técnico que tenga la preparación en la identificación de células anormales y sobre todo leucémicas.



Las alteraciones del laboratorio que obligan a una revisión especial incluyen:

- 1.- Anemia (cualquier grado).
- 2.- Leucopenia o leucocitosis (predominio de una línea celular).
- 3.- Trombocitopenia
- 4.- Combinaciones: bicitopenia o pancitopenia.

Se debe tener especial cuidado cuando el laboratorio reporta la presencia de leucocitos o linfocitos atípicos (pueden ser blastos leucémicos). Es recomendable solicitar la revisión de un experto.

El aspirado de médula ósea es indispensable para en el diagnóstico y se requiere de un 20% de blastos para establecer el criterio de leucemia aguda en cualquiera de sus variedades. En el mismo procedimiento se deberán obtener muestras para la clasificación final del padecimiento y solicitar cariotipo e inmunofenotipo, ya que actualmente el criterio citomorfológico es de vital importancia, pero ya no es suficiente.

## Tratamiento

El tratamiento está dirigido hacia 2 aspectos importantes: el primero de ellos es el específico antileucémico y se basa en el uso de medicamentos de origen químico que se les conoce con el nombre de quimioterapia, cuyo principal objetivo es erradicar, es decir, eliminar a todas las células leucémicas del organismo.

El segundo aspecto del tratamiento es el apoyo para las complicaciones que por lo general presentan los pacientes en su ingreso como son:

Anemia	Hemorragia anormal.
Infecciones pulmonares y generalizadas	Cualquier otra complicación adyacente que el paciente pueda tener (co-morbilidad), como padecimientos preexistentes.

El tratamiento antileucémico también será diferente para los distintos tipos de leucemia y para las formas agudas. Se divide en 3 fases:

- 1.- inducción de la remisión: El objetivo es llegar a la remisión completa (RC), es decir, la normalización de los valores de la sangre del paciente, la ausencia de cualquier síntoma o

signo de que la leucemia persista con infiltración. Este primer proceso puede llevar de 6 a 8 semanas para lograr la RC.

2.- consolidación: Implica el uso de los mismos medicamentos que se usaron en la inducción o la combinación de otros quimioterápicos, también con el propósito de seguir la erradicación de las células malignas residuales que pudieran desarrollar resistencia a los de primer uso.

3.- mantenimiento: Se prefiere mantener al paciente bajo el efecto de quimioterapia ante la posibilidad de actividad leucémica incipiente y que con el tratamiento mantenga efecto hasta desaparecer la enfermedad.

La curación del padecimiento dependerá de la eliminación de todas las células malignas existentes en el paciente. En general, algunas de las leucemias pueden ser susceptibles a la curación con la quimioterapia solamente, pero hoy día se debe dar mucha importancia a los llamados factores pronósticos que se basan en modelos matemáticos que permiten ubicar a los pacientes en el grado de pronóstico que tienen e incluyen:

El tipo de leucemia	La alteración molecular inicial y su persistencia a pesar del tratamiento o su erradicación	La Edad
La Quimioterapia	Terapia de apoyo	Trasplante de médula ósea (MO)

## **Bibliografía**

Rafael Hurtado Monroya, Braulio Solano Estradab, Pablo Vargas Viverosc. Leucemia para el medico general, articulo de revisión. Vol. 55, N.o 2. Marzo-Abril 2012.