



**Mi Universidad**

## **Leucemia Mieloide A/C**

*Cristian Josué Valdez Gómez*

*Parcial II*

*Fisiopatología II*

*Dr. Gerardo Cancino Gordillo*

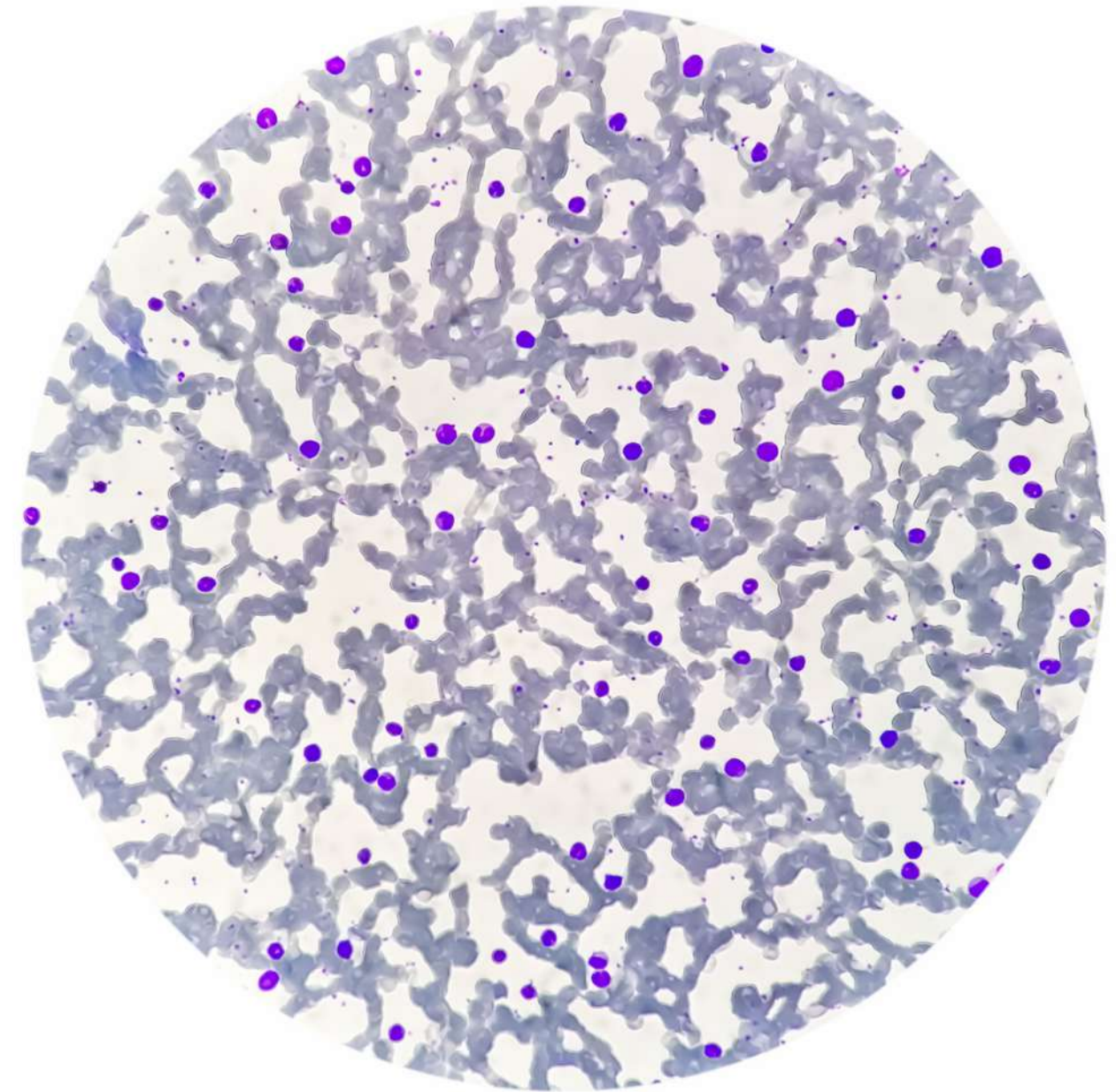
*Medicina Humana*

*Semestre III*

*Comitán de Domínguez, Chiapas a 04 de Octubre de 2024*

# LEUCEMIA MIELOIDE

AGUDA & CRÓNICA

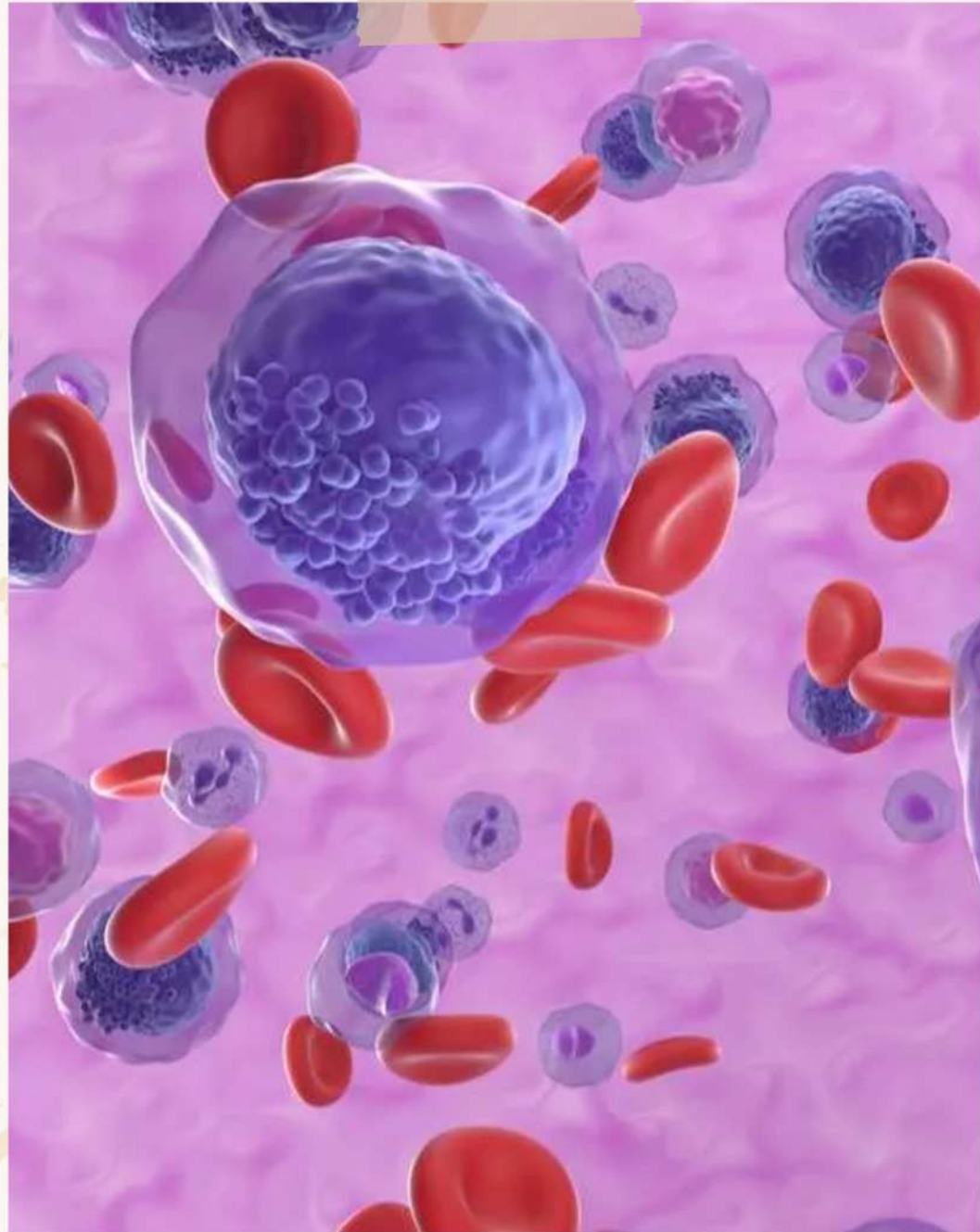




## LEUCEMIAS

Las **leucemias** son un grupo de neoplasias malignas de los precursores hematopoyéticos, caracterizadas por la proliferación descontrolada de células inmaduras en la médula ósea y sangre periférica.

El término **leucemia** "Sangre blanca" fue utilizado por primera vez por Virchow para describir la inversión de la relación habitual de eritrocitos a leucocitos.



## CLASIFICACIÓN

### Clasificación básica:

- Agudas: Evolución rápida, afecta células inmaduras o blásticas.
- Crónicas: Evolución lenta, afecta células más maduras.

# LEUCEMIAS AGUDAS

## Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

Es un tipo de leucemia en el que se produce la proliferación incontrolada de linfoblastos (precursoras de los linfocitos).

Cansancio (anemia), fiebre baja, sudores nocturnos y adelgazamiento; hemorragia; dolor óseo.

SNC: Parálisis de NC, Cefalea, Nauseas, Vomito, Papiledema; Crisis convulsivas y coma

## Leucemia Mieloide Aguda (LMA):

Proliferación de mieloblastos (precursoras de células mieloides, como neutrófilos, eosinófilos y monocitos) en la médula ósea.

Representa aproximadamente el 75% de los casos de leucemia en la infancia. Los linfoblastos proliferan en la médula ósea, desplazando a las células hematopoyéticas normales.

Los mieloblastos no logran madurar y se acumulan en la médula ósea y la sangre. Representa el 20% de las leucemias infantiles, pero es más prevalente en adultos.

# LEUCEMIAS CRÓNICAS

## Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

Es la proliferación de linfocitos B maduros, lo que resulta en la acumulación de estas células en la médula ósea y la sangre periférica.

La mayoría de los linfocitos B malignos son funcionales, pero su acumulación desplaza a las células normales. Es la leucemia más común en adultos mayores.

## Leucemia Mieloide Crónica (LMC)

Proliferación descontrolada de células mieloides maduras o casi maduras, que incluyen neutrófilos, basófilos y eosinófilos.

Marcada por la presencia del cromosoma Filadelfia, una translocación entre los cromosomas 9 y 22 que da lugar al gen de fusión BCR-ABL.

# ETIOLOGÍA

## FACTORES GENÉTICOS:

- Alteraciones cromosómicas, como el cromosoma Filadelfia (translocación 9;22) en la LMC.
- Mutaciones en genes reguladores del ciclo celular y apoptosis.

## FACTORES AMBIENTALES:

- **Exposición a radiación ionizante:** Aumenta el riesgo de leucemias, como lo observado en sobrevivientes de bombas atómicas.
- **Sustancias químicas:** Exposición a benceno, quimioterapia previa.
- **Infecciones virales:** El virus de Epstein-Barr (EBV) se ha asociado con algunas leucemias linfoblásticas.

# BIOLOGÍA MOLECULAR

## ALTERACIONES GENÉTICAS

- **Translocaciones cromosómicas:** Translocación t(9;22) que genera el gen de fusión BCR-ABL, responsable de la activación constitutiva de una tirosina quinasa en la LMC.
- **Mutaciones puntuales:** En genes como FLT3, NPM1, TP53.
- **Delaciones o amplificaciones:** Afectan la regulación del ciclo celular y la reparación del ADN.

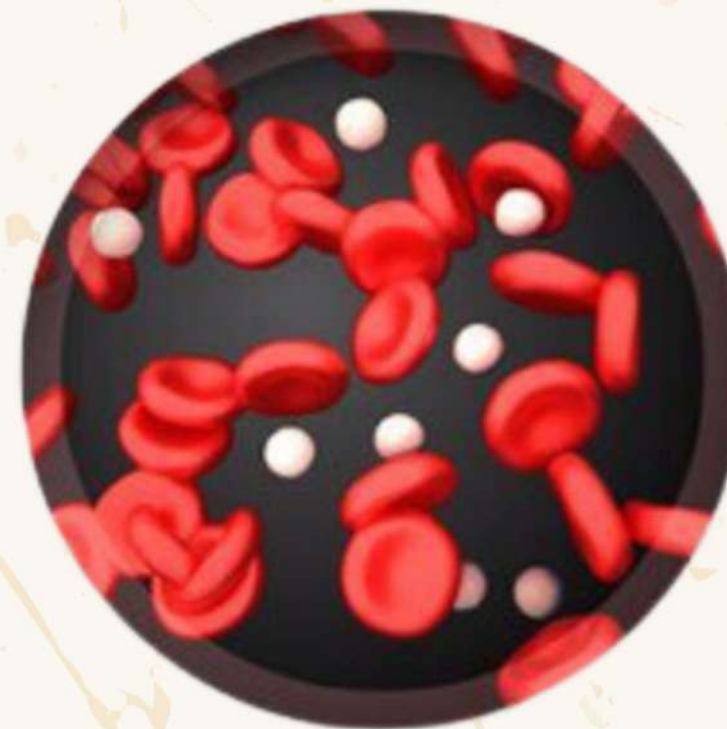
## MECANISMOS MOLECULARES:

- Activación de vías de señalización que favorecen la proliferación celular y resistencia a la apoptosis (como la vía de las tirosinas quinasas y la vía de señalización RAS-MAPK).
- Inhibición de los mecanismos normales de diferenciación celular, favoreciendo la expansión de células inmaduras.



# LEUCEMIA MIELOIDE (MIELÓGENA) AGUDA (LMA)

La **cél. original** de leucemia aguda pasa a formar aprox. un **billón** más de **células leucémicas**. Estas **cél.** se describen como **no funcionales**. **Desplazan** a las **cél. normales** en la **MO**, lo que causa una **disminución** de la cantidad de **nuevas células normales** producidas en la **MO** y da como resultado **anemia**, **leucopenia** (neutropenia) y **trombocitopenia**



**SANGRE NORMAL**



**LEUCEMIA**

# LEUCEMIA MIELOIDE (MIELÓGENA) AGUDA (LMA)

Es una **neoplasia hematológica** caracterizada por la **proliferación clonal** de **blastos mieloides inmaduros** en la **médula ósea**, lo que provoca un fallo en la producción normal de células sanguíneas.

Epidemiología:

- Afecta **principalmente** a **adultos**, con una edad media de **diagnóstico** alrededor de los **50 años**.
- **Más común** en **hombres** que en mujeres.
- Aproximadamente **4 casos** por **cada 100,000** personas por **año**.
- Se presentan cerca de **20,000** casos **anuales** en EE.UU.

# PATOGENIA DE LA LMA

## *Alteraciones genéticas*

La mayoría de los casos de **LMA** involucran **mutaciones** que **afectan genes** que **regulan** la **diferenciación celular** y el **ciclo de las células mieloides**.

## *Mutaciones clave*

Factores de transcripción como **RUNX1, CEBPA** y **NPM1** están frecuentemente **mutados**, lo que **interfiere** con la **diferenciación normal** y favorece la **proliferación de blastos mieloides inmaduros**.

## *Bloqueo de la diferenciación*

Las **mutaciones** en estos factores de transcripción **evitan** que los **precursores mieloides** **progresen** a formas **celulares maduras**, lo que lleva a una **acumulación de células inmaduras**.

# PATOGENIA DE LA LMA

## *Cromosomas afectados*

Las **translocaciones cromosómicas** más comunes son **t(8;21)**, **inv(16)**, y la **t(15;17)** en la leucemia promielocítica aguda (LPA).

## *Translocación t(15;17)*

- La **translocación (15;17)** es característica de la **LPA**, un subtipo especial de **LMA**.
- Genera el gen de fusión **PML-RARA**, que **bloquea** la **diferenciación** en la **etapa de promielocitos**.
- Este bloqueo es reversible con **tratamiento específico** como el ácido retinoico (ATRA).

## *Mutaciones adicionales*

- En la **LMA** sin **alteraciones en RARA**, las mutaciones en genes como **FLT3**, **KIT**, **NPM1** y **RAS** también son comunes.
- Estas **mutaciones** contribuyen a la **proliferación celular incontrolada** y a la **resistencia a la apoptosis**.

# PATOGENIA DE LA LMA

## Mutaciones Clase I Ventaja Proliferativa

1

Mutaciones tipo I  
(Bloqueo madurativo y alteración en apoptosis)

PML-RARA, RUNX1/RUNX1T1  
(AML1-ETO), CB-FB-MYH11,  
reordenamientos MLL, CEBPA, NPM1

Proliferación Clonal y  
acumulación de blastos en la MO

4



## Mutaciones Clase II Diferenciación hematopoyética

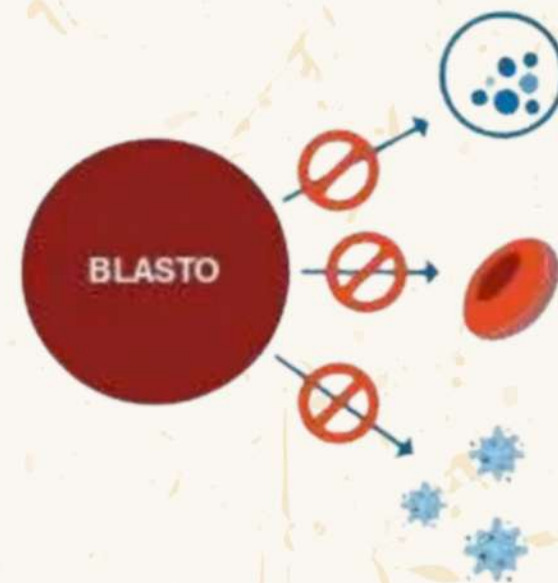
2

Mutaciones tipo II  
(Proliferación y mayor supervivencia de células  
leucémicas)

FLT3-ITD, FLT3-TKD, c-KIT, K-RAS,  
PTPN11, JAK2, BCR-ABL

Blastos incapaces de diferenciar  
en C' hematopoyéticas maduras

5



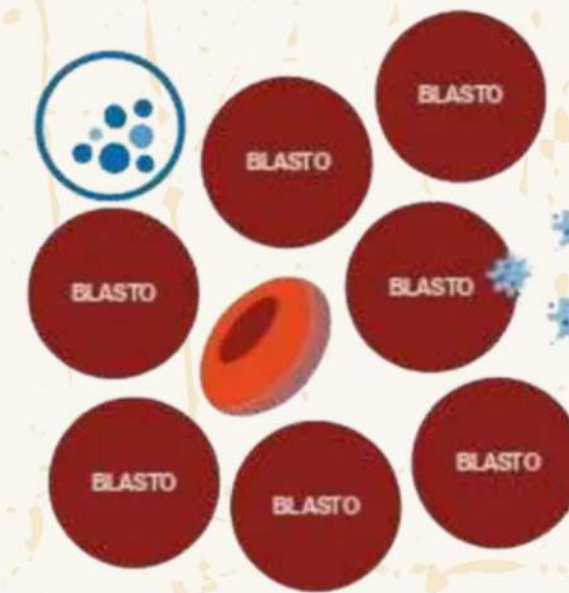
## C' Precursora Mutada

3

BLASTO

Reducción en la cantidad de C'  
sanguíneas funcionales

6



# CLASIFICACIÓN

## 1) LMA asociadas a aberraciones genéticas específicas

(permiten predecir la evolución y orientación del tratamiento)

## 2) LMA con displasia

(muchas de las cuales se originan a partir de SMD)

## 3) LMA que se presentan después de una quimioterapia genotóxica

## 4) LMA con ausencia de todas las características anteriores.

Tabla 12.11 Clasificación de la OMS de la LMA

Clase	Pronóstico
<b>I. LMA con translocaciones cromosómicas recurrentes</b>	
LMA con t(8;21)(q22;q22), gen de fusión <i>RUNX1/RUNX1</i>	Favorable
LMA con inv(16)(p13;q22), gen de fusión <i>CBFB/MYH11</i>	Favorable
LMA con t(15;17)(q22;q21.1), gen de fusión <i>PML/RARA</i>	Favorable
LMA con t(11q23; variante), genes de fusión <i>MLL</i>	Malo
LMA con <i>NPM1</i> mutado	Variable
<b>II. LMA con displasia de varias estirpes</b>	
Con antecedentes de SMD	Muy malo
Sin antecedentes de SMD	Malo
<b>III. LMA relacionada con un tratamiento</b>	
Relacionada con fármacos alquilantes	Muy malo
Relacionada con epipodofilotoxina	Muy malo
<b>IV. LMA sin otra clasificación</b>	
Subclases definidas por la extensión y el tipo de diferenciación (p. ej., mielocítica, monocítica)	Intermedio

LMA, leucemia mieloide aguda; *NPM1*, nucleofosmina 1; OMS, Organización Mundial de la Salud; SMD, síndrome mielodisplásico.

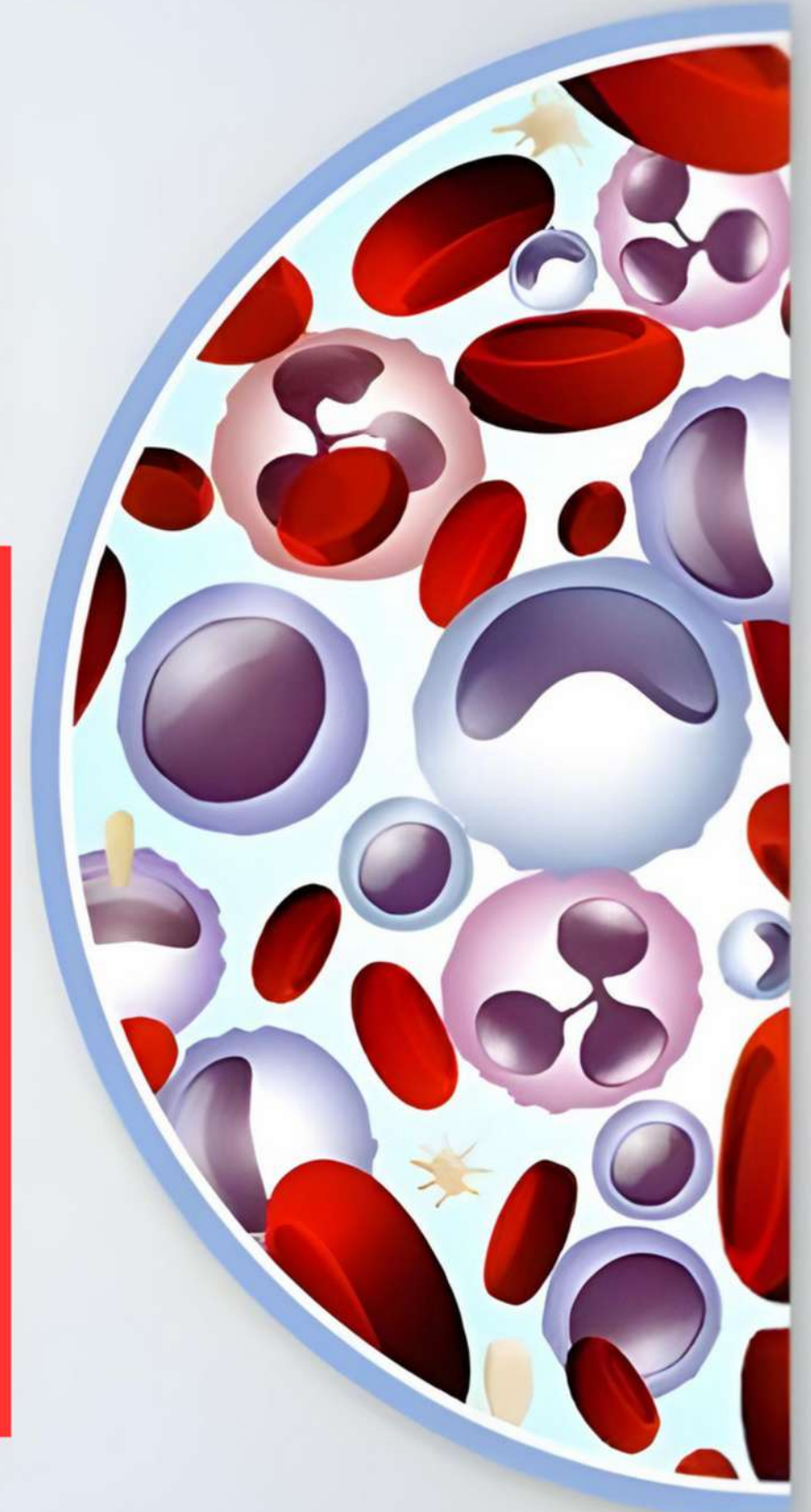
El sistema FAB clasifica la LMA en 8 subtipos:  
FAB M0 a M7

- **M0:** LMA indiferenciada
- **M1:** LMA con maduración mínima
- **M2:** LMA con maduración
- **M3:** Leucemia promielocítica aguda
- **M4:** Leucemia mielomonocítica aguda
- **M5:** Leucemia monocítica aguda
- **M6:** Leucemia eritroide aguda
- **M7:** Leucemia megacariocítica aguda

## CLASIFICACIÓN FAB LEUCEMIAS AGUDAS ✨

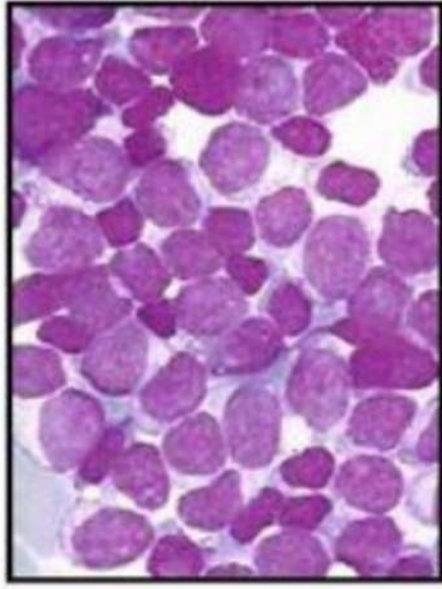
Linfoides		
L1	LAL de blastos pequeños	75%
L2	LAL de blastos grandes	20%
L3	LAL tipo Burkitt	5%

Mieloides		
M0	LAM Mínima indiferenciada	5%
M1	LAM Indiferenciada	20%
M2	LAM Diferenciada	30%
M3	LAM Promielocítica	10%
M4	LAM Mielomonoblástica	20%
M5	LAM Monocítica	10%
M6	LAM Eritroleucemia	5%
M7	LAM Megacrioblástica	5%

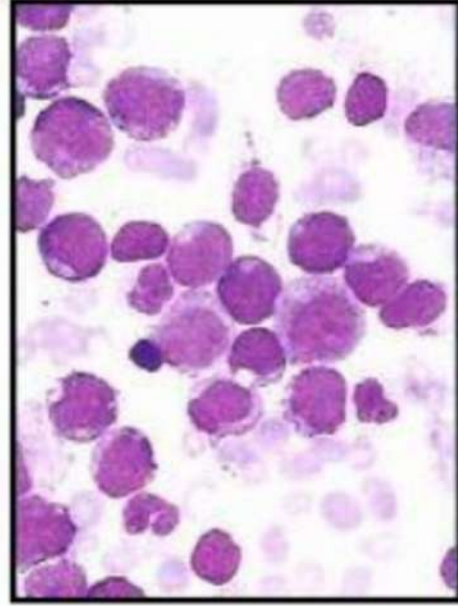


# FAB (MORFOLOGÍA)

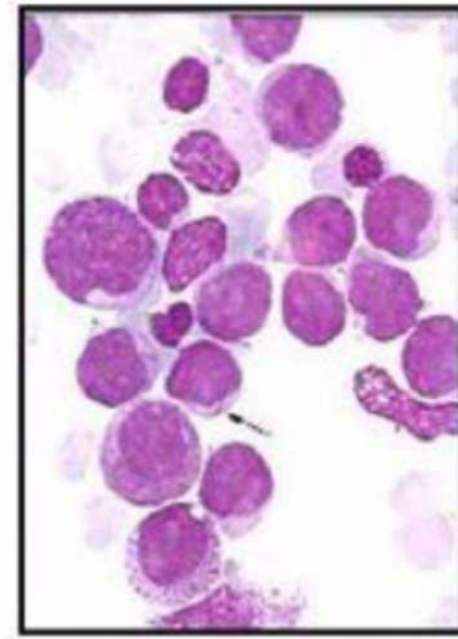
**M0**



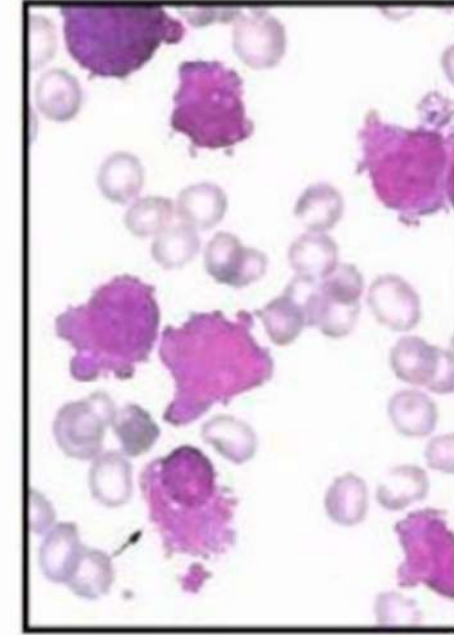
**M1**



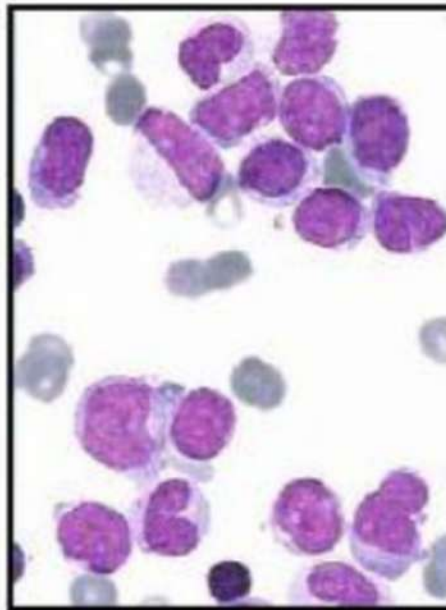
**M2**



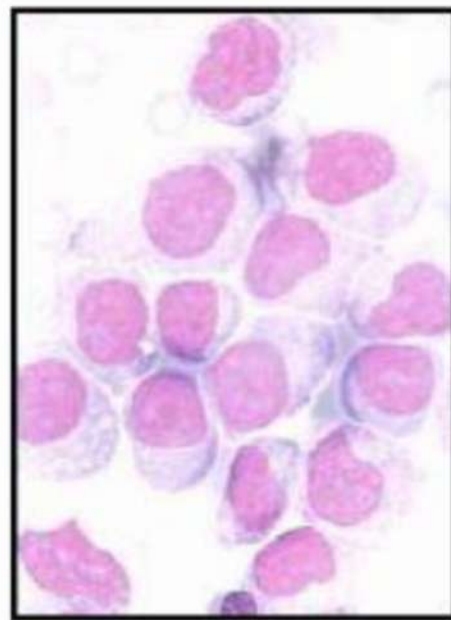
**M3**



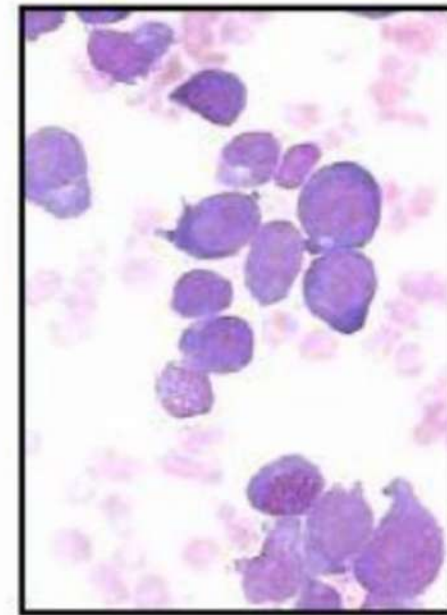
**M4**



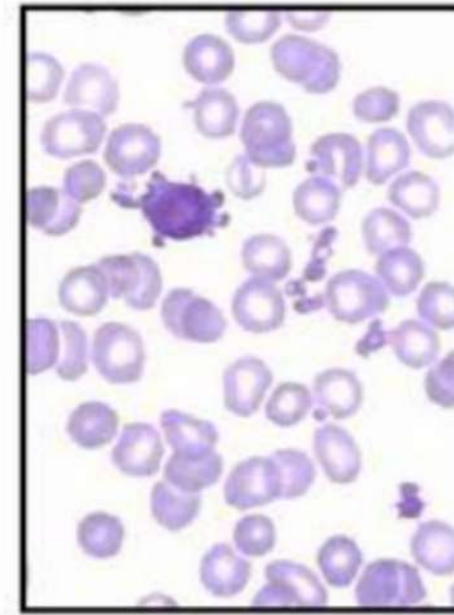
**M5**



**M6**

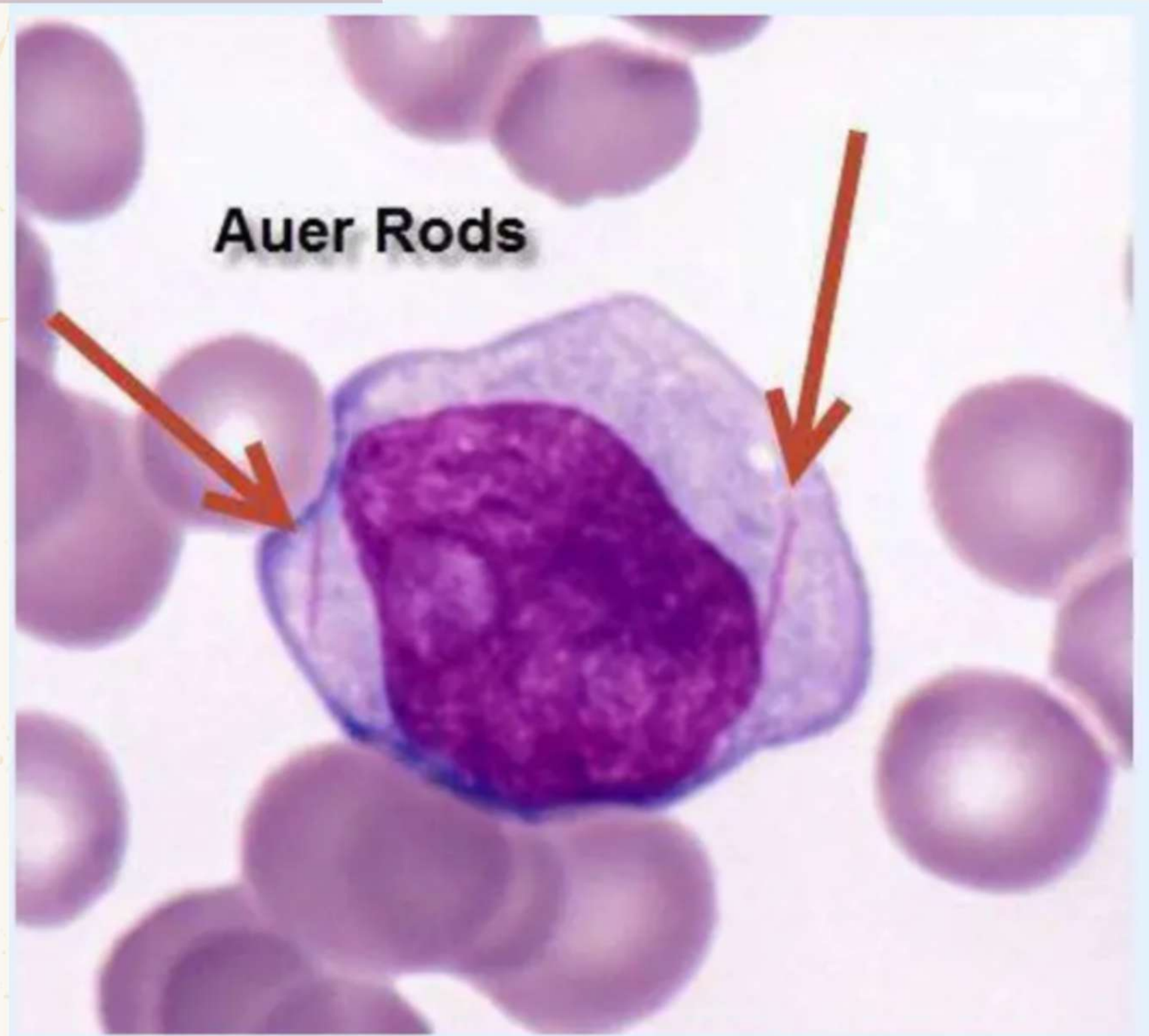


**M7**





# FAB (MORFOLOGIA) M2 Y M3



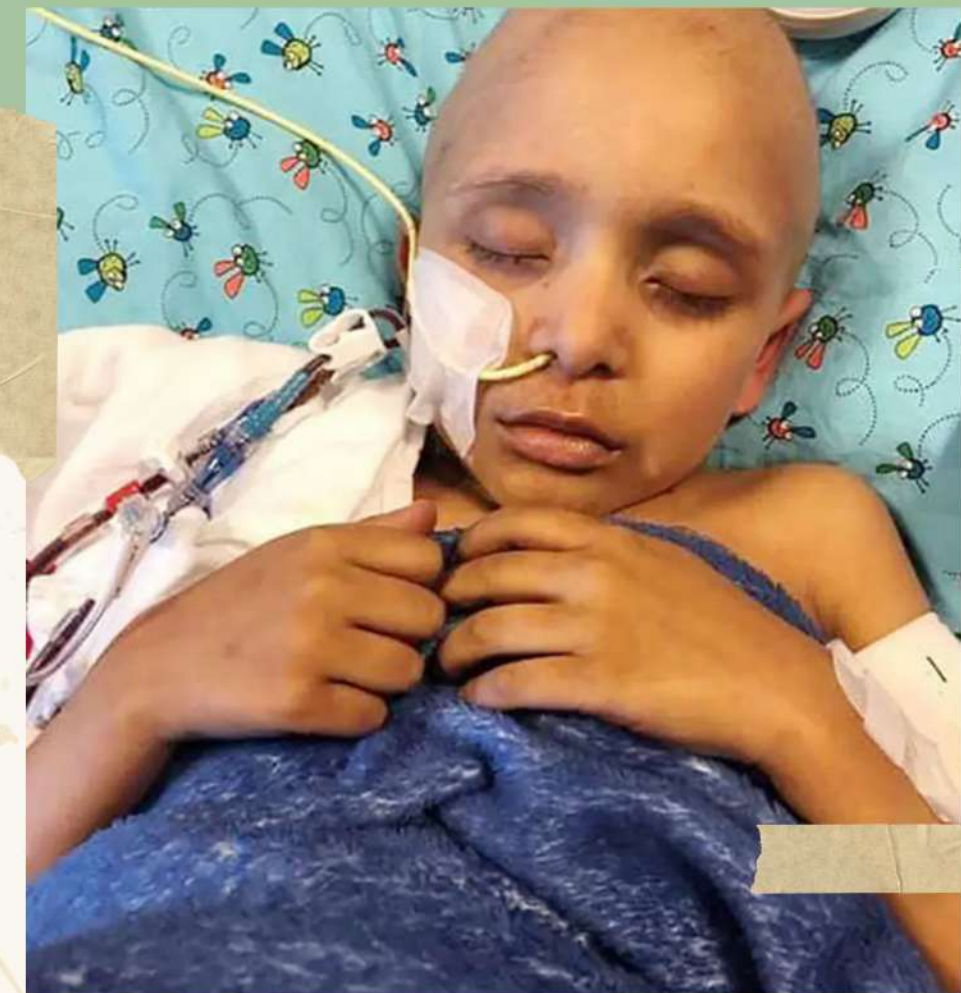
# MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Cansancio
- Dificultad para respirar
- Piel pálida
- Fiebre leve
- Moretones
- Petequias
- Dolor articular
- Hemorragias
- Adelgazamiento



## Laboratorio:

- Anemia
- Recuento bajo de leucocitos (monocitos)
- Trombocitopenia
- Granulocitopenia



- Infiltración de células malignas a la piel, encías y tejidos blandos
- Leucoestasis (pulmonar y cerebral)
- Hiperuricemia

# DIAGNÓSTICO

Se requiere la **demostración** de **células leucémicas** en la sangre periférica, médula ósea o tejido extramedular

Los primeros análisis que se realizan son **hemograma completo** y **frotis periférico**

- Pancitopenia y los blastocitos
- Blastocitos pueden acercarse al 90% del recuento de glóbulos blancos

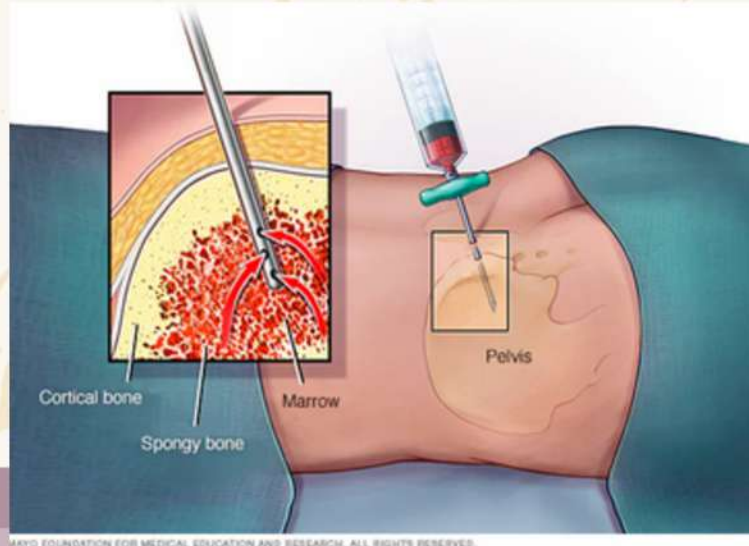


## Biopsia de médula ósea

### Para determinar:

- Características moleculares de la leucemia
- Grado de afectación de la MO
- Morfología de la enfermedad

Se extrae una pequeña muestra de hueso de la cadera con médula ósea en su interior.



## Inmunofenotipo

**Detecta marcadores** en células de la sangre y/o médula ósea para **determinar** diversos **tipos de leucemia**

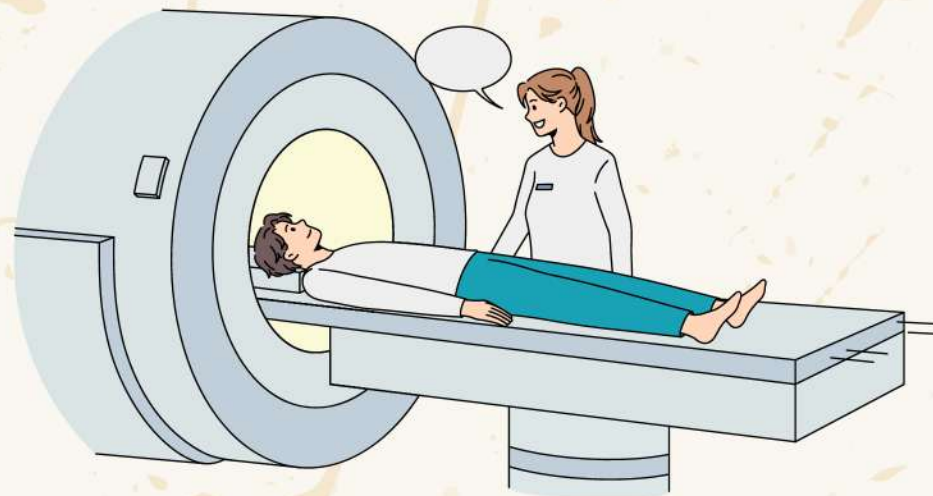
**Ayuno:** 4 horas en muestras de sangre

**Entrega de resultados:** 15 días hábiles

CÉLULA	MARCADORES
Células precursoras inmaduras	TdT, CD34, CD117
Linfocitos B	CD19, CD20, CD22, CD79a, cadenas ligeras de inmunoglobulinas (kappa o lambda)
Linfocitos T	CD2, CD3, CD5, CD7, y CD4 o bien CD8
Células mieloides (granulocitos)	MPO (mieloperoxidasa), CD13, CD33
Células asesinas (NK, <i>natural killer</i> )	CD16, CD56

## OTROS SITIOS CON LA ENFERMEDAD

Tomografía de tórax, el abdomen y la pelvis



## Otros hallazgos de laboratorio

- Hiperuricemia
- Hiperfosfatemia
- Hiperpotasemia
- Hipocalcemia
- Aumento de la láctico deshidrogenasa

Indican un síndrome de lisis tumoral

## Punción lumbar

- Consiste en extraer una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR)
- Valora la afectación del SNC



# TRATAMIENTO

## De inducción

- **Diseñado para causar remisión**
- Producir una respuesta mas intensa de la MO.
- Destrucción de células progenitoras leucémicas

La remisión **puede depender:**

- Edad
- Tipo de leucemia
- Etapa de la enfermedad

## De intensificación

Se utiliza para producir una mayor reducción de células leucémicas después de que se logro una remisión.

### > **Quimioterapia intensiva**

Transfusión de apoyo y tx con antimicrobianos

## De mantenimiento

### **Conservar la remisión**

- Trasplante de células madre
- Trasplante de medula ósea

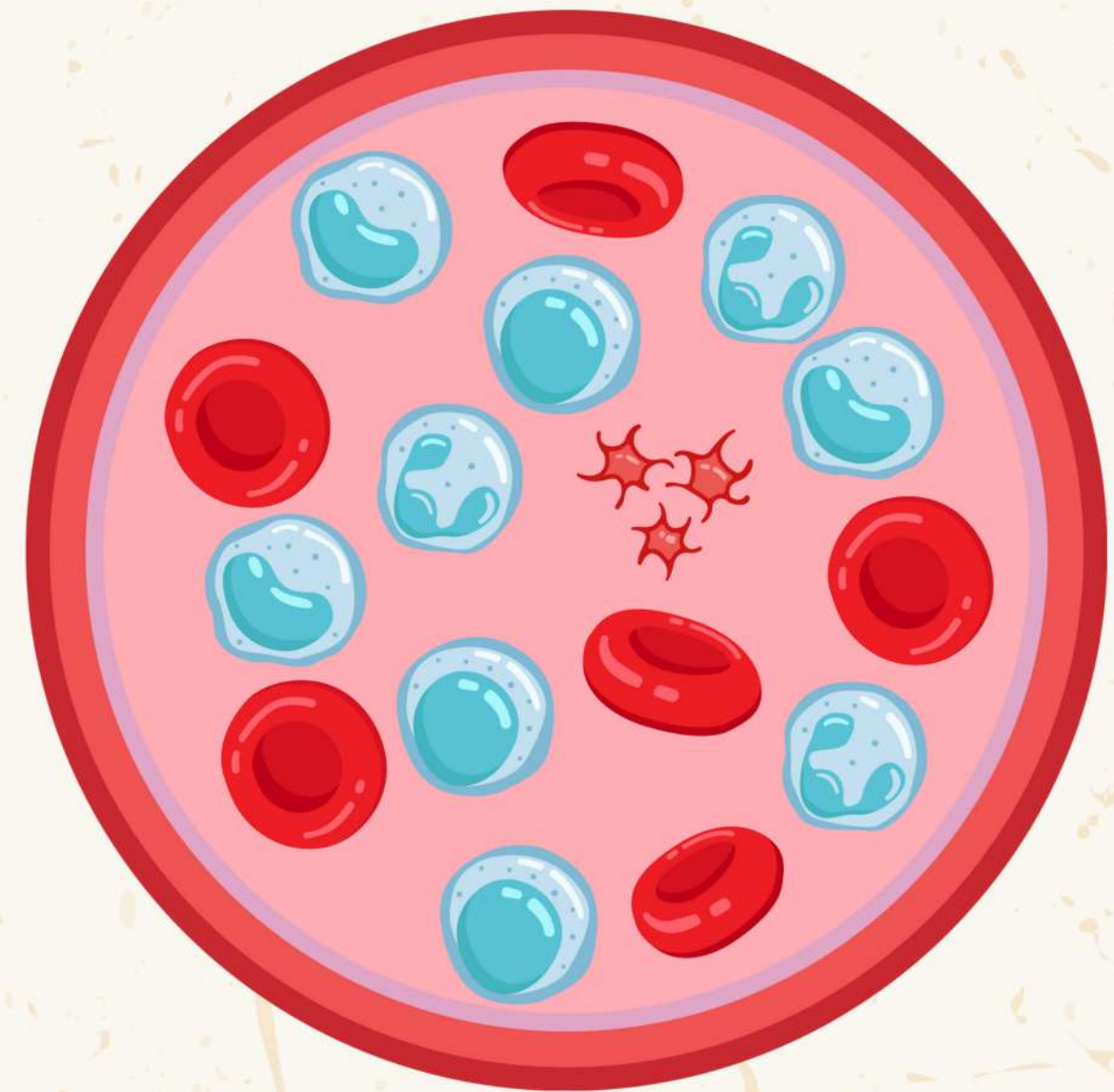
**No recomendable para mayores de 50-55 años**

# LEUCEMIA MIELÓGENA CRÓNICA

Es una alteración de las células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales.

Esta es caracterizada por una proliferación excesiva de granulocitos, precursores eritroides y megacariocitos de la médula.

Las células de la LMC presentan una anomalía citógena distintiva “el cromosoma Filadelfia”.

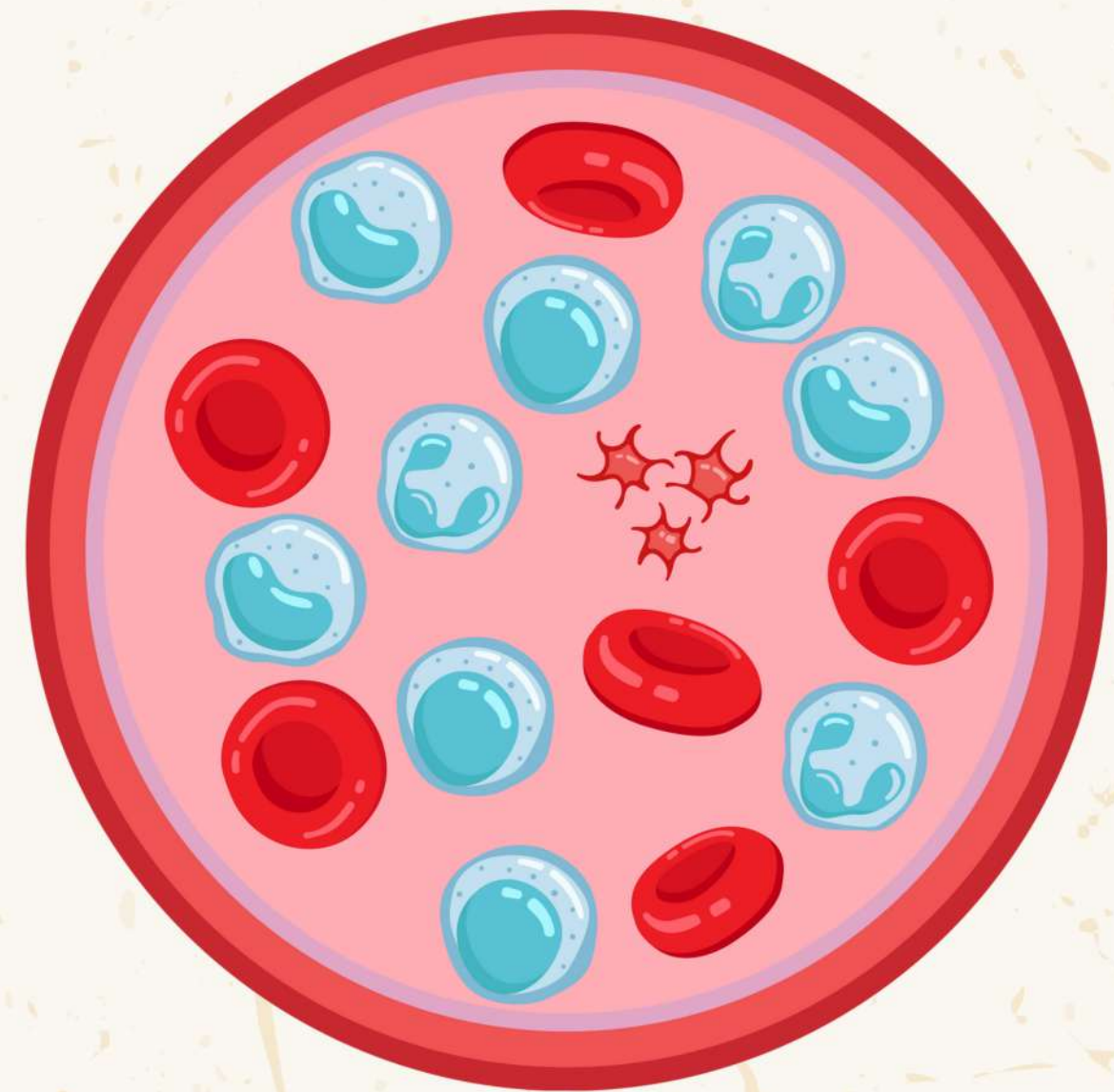


# PATOGÉNIA

## ANOMALIA GENÉTICA

Translocación entre los cromosomas 9 y 22 (cromosoma Filadelfia (Ph))

- Forma un gen de fusión BCR-ABL = codifica una proteína quimérica con actividad tirosina cinasa.
- Promueven la proliferación celular y disminuyen la apoptosis
- Impide la diferenciación adecuada y aumenta la proliferación de células progenitoras mieloides



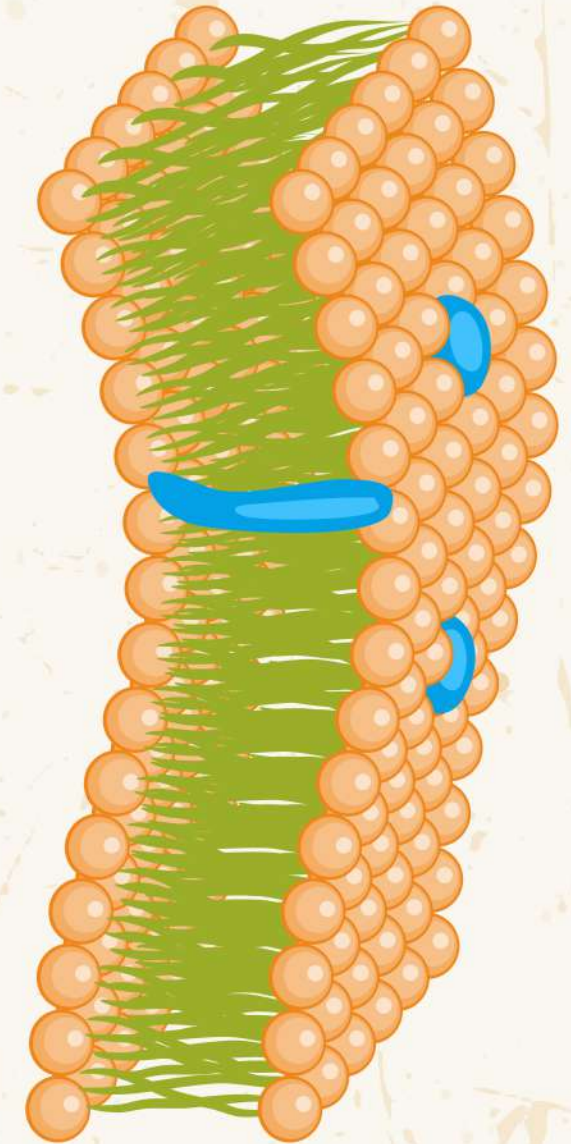


## DATO INFORMATIVO:



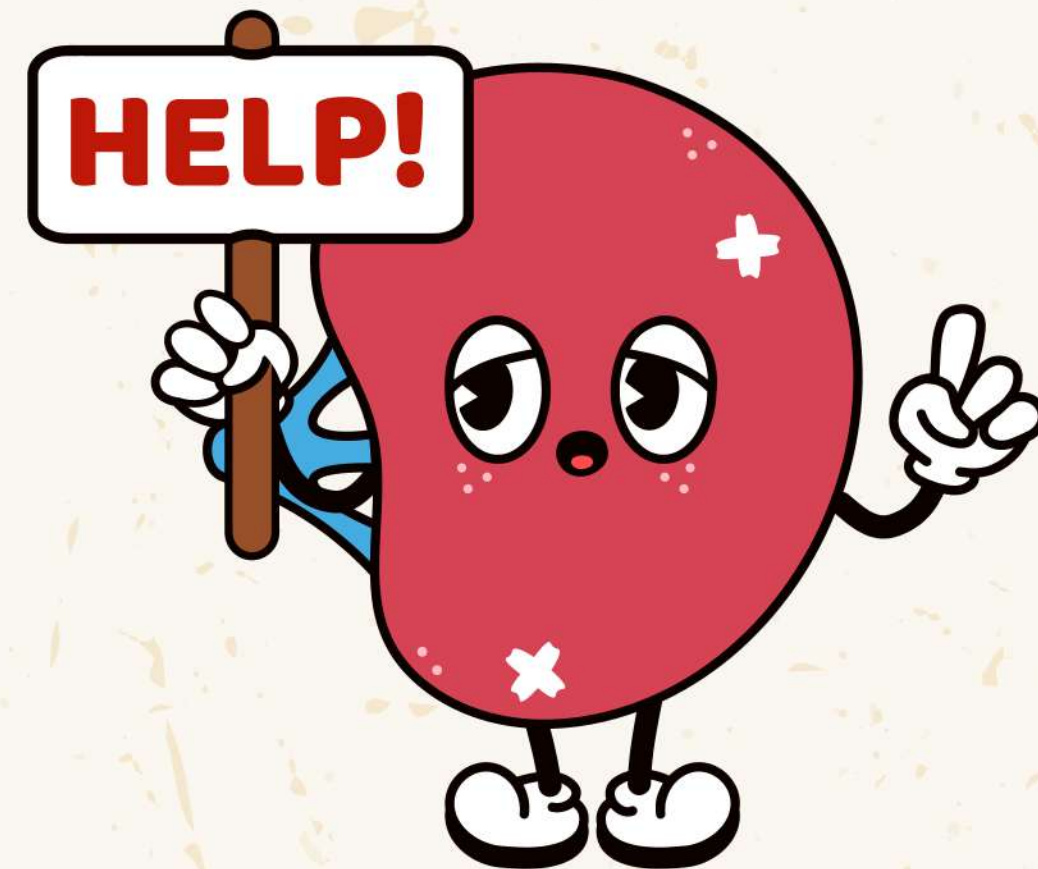
## TIROSINA - QUINASA (RTK)

- Relevancia clínica en cáncer
- Se encuentra en la superficie de la célula
- Participan en la comunicación entre células y la división, la maduración, el movimiento, el metabolismo y la supervivencia celular
- Los genes que producen los receptores presentan mutaciones que hacen que sean muy activos o que se encuentren en cantidades superiores a las normales.



# MORFOLOGÍA

- Hiperplasia con una proliferación predominante de la serie granulocítica en diferentes etapas de maduración.
- Las células retienen la capacidad de diferenciarse y madurar
- Los basófilos suelen estar aumentados en la sangre periférica.
- El bazo está notablemente agrandado



## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

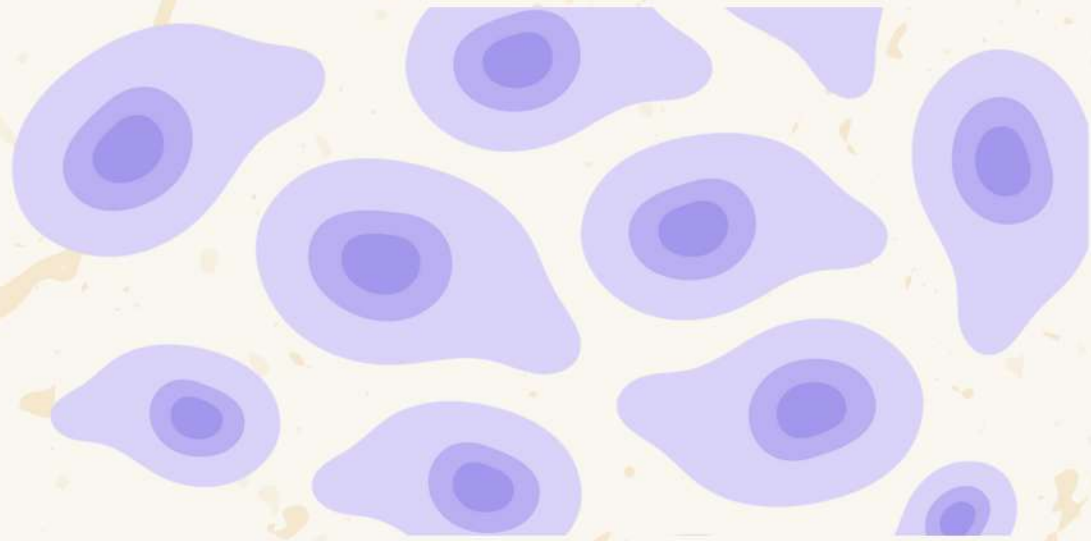
- Fatiga, pérdida de peso y una sensación de plenitud abdominal.
- leucocitosis, que puede superar los 100,000 células/mm<sup>3</sup>
- Predominancia de neutrófilos maduros, células en banda, mielocitos, promielocitos, y basófilos.
- La anemia y trombocitopenia son comunes en etapas avanzadas de la enfermedad.



# LEUCEMIA MIELÓGENA CRÓNICA

## ORIGEN

La LMC se origina en las células madre pluripotenciales, los precursores de los granulocitos siguen siendo el tipo celular dominante.



## DIVISIÓN

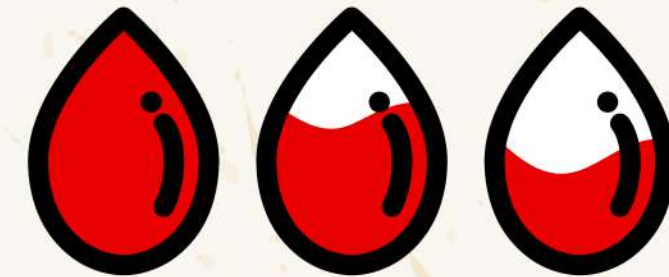
El curso clínico de la leucemia crónica se divide en tres fases:

1. Fase crónica de duración variable
2. Fase corta acelerada
3. Fase terminal de crisis blástica

# LEUCEMIA MIELÓGENA CRÓNICA

## FASE CRÓNICA DE DURACIÓN VARIABLE

- Es lenta
- Tiene síntomas inespecíficos (debilidad o adelgazamiento)
- Diagnóstico de laboratorio más característico es la leucocitosis
- Se presenta anemia y, finalmente, trombocitopenia
- La anemia causa astenia, cansancio y disnea por esfuerzo
- Esplenomegalia presente al momento del diagnóstico
- Hepatomegalia resulta menos frecuente
- Linfadenopatía relativamente rara



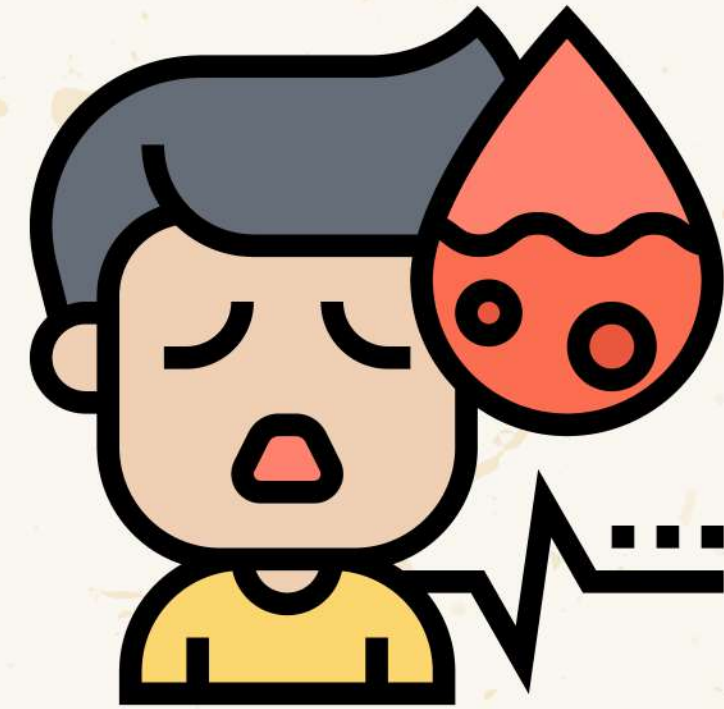
# LEUCEMIA MIELÓGENA CRÓNICA

## FASE CORTA ACELERADA

Duración aprox. 6-12 meses

Se caracteriza por:

- Crecimiento del bazo
- Aparición de síntomas progresivos
- Esplenomegalia ---> Sensación de plenitud y molestias abdominales
- Aumento en células inmaduras en la sangre o médula ósea
- Aparición de síntomas como fiebre baja, sudores nocturnos, dolor de huesos y adelgazamiento
- Hemorragias y hematomas de aparición fácil ---> Plaquetas disfuncionales



# LEUCEMIA MIELÓGENA CRÓNICA

## FASE TERMINAL DE CRISIS BLÁSTICA

Representa la evolución de una leucemia aguda

Se caracteriza por:

- Aumento de precursores mieloides en la sangre
- Los síntomas se vuelven más intensos
- La esplenomegalia puede aumentar de manera notable
- Los infiltrados aislados de células leucémicas pueden afectar la piel, ganglios linfáticos, huesos y SNC
- Pueden aparecer síntomas de leucostasis con cantidades muy altas de blastos

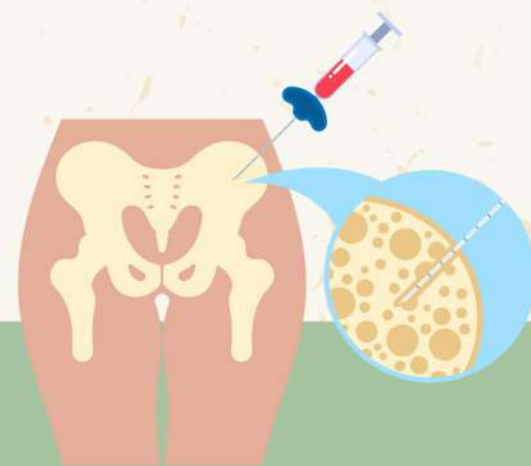


# LEUCEMIA MIELÓGENA CRÓNICA

## DIAGNÓSTICO

Por presencia del producto del gen *BCR-ABL*, que se detecta en la sangre periférica, mediante:

- *Reacción en cadena polimerasa (PCR)*
- *Biopsia de médula ósea*



## TRATAMIENTO

Objetivos:

- Obtener respuesta hematológica por un hemograma normalizado
- Obtener respuesta citogenética por eliminación del cromosoma Filadelfia en la médula ósea
- Obtener una respuesta molecular por eliminación de la proteína de fusión BCR-ABL

Único tratamiento curativo es el **trasplante alogénico de médula ósea** o de **células madre**



# BIBLIOGRAFÍA

1. Diccionario de cáncer del NCI. (2011, febrero 2). Cancer.gov. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/receptor-tirosina-cinasa>
2. Kumar, V. (2014). Robbins patología humana (9a ed.). Elsevier.
3. Norris, T. L., & Lalchandani, R. (2019). Porth. Fisiopatología (10a ed.). Wolters Kluwer Health.
4. Leucemias: Unidad de Enfermedades hemato-oncógicas <https://www.sutori.com/en/story/leucemias--PfJ7RELPHPyiZ4QLnh9Y83f4>
5. Sanz MA, Carreras E. Manual Práctico de hematología Clínica. Capítulo 3.3. Leucemia mieloide aguda (6ª edición). 2019. Disponible en: <https://www.go-space.es/hematologia/CO3leucemiamieloide2019.pdf>



**MUCHAS GRACIAS :)**