



Mi Universidad

Diapositivas

Daniel de Jesús Berrios Jiménez

Leucemia Mieloide Aguda y Crónica

Parcial II

Fisiopatología II

Dr. Gerardo Cancino Gordillo

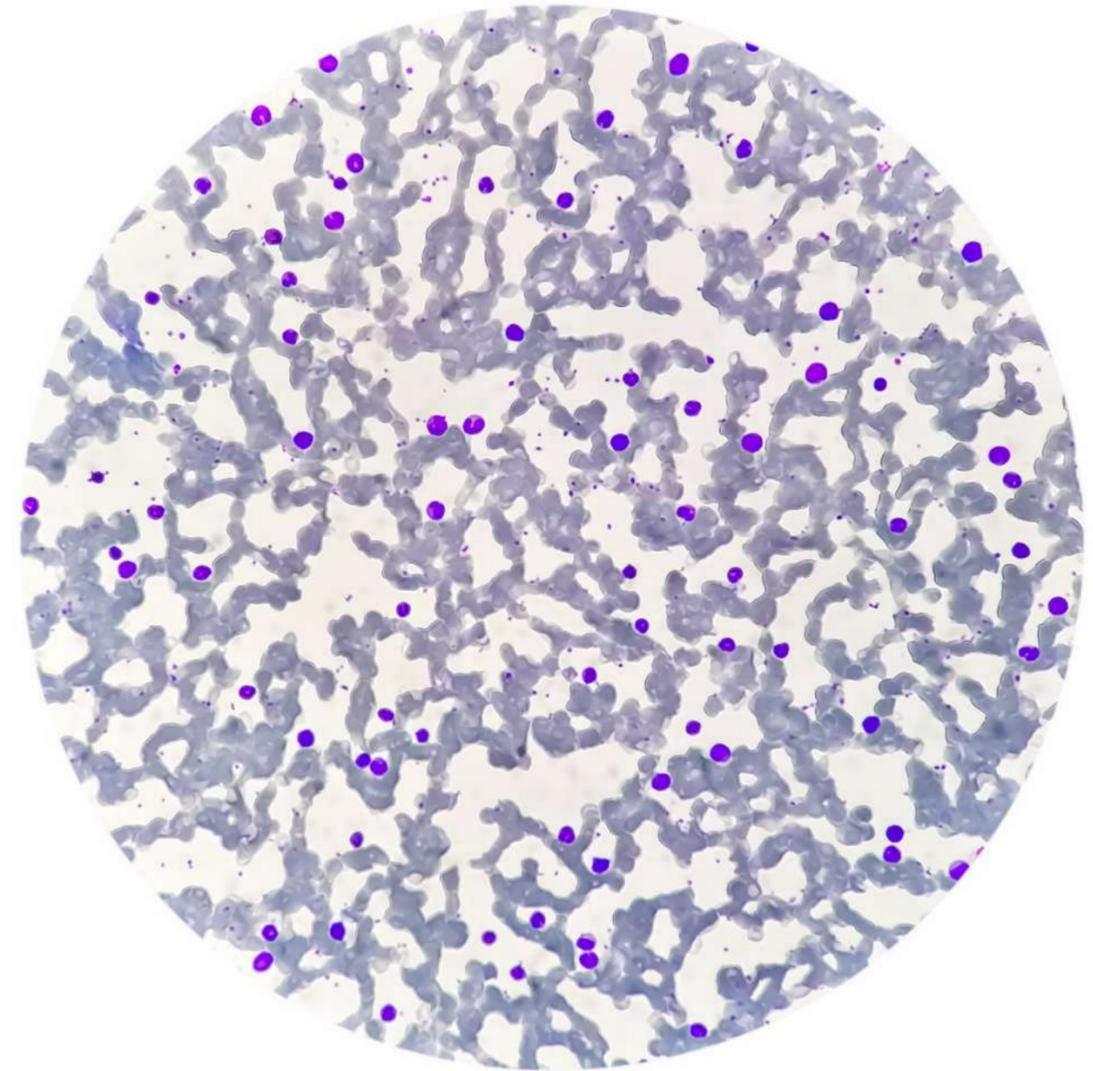
Licenciatura en Medicina Humana

Tercer Semestre

Comitán de Domínguez, Chiapas a 05 de octubre de 2024

LEUCEMIA MIELOIDE

AGUDA & CRÓNICA

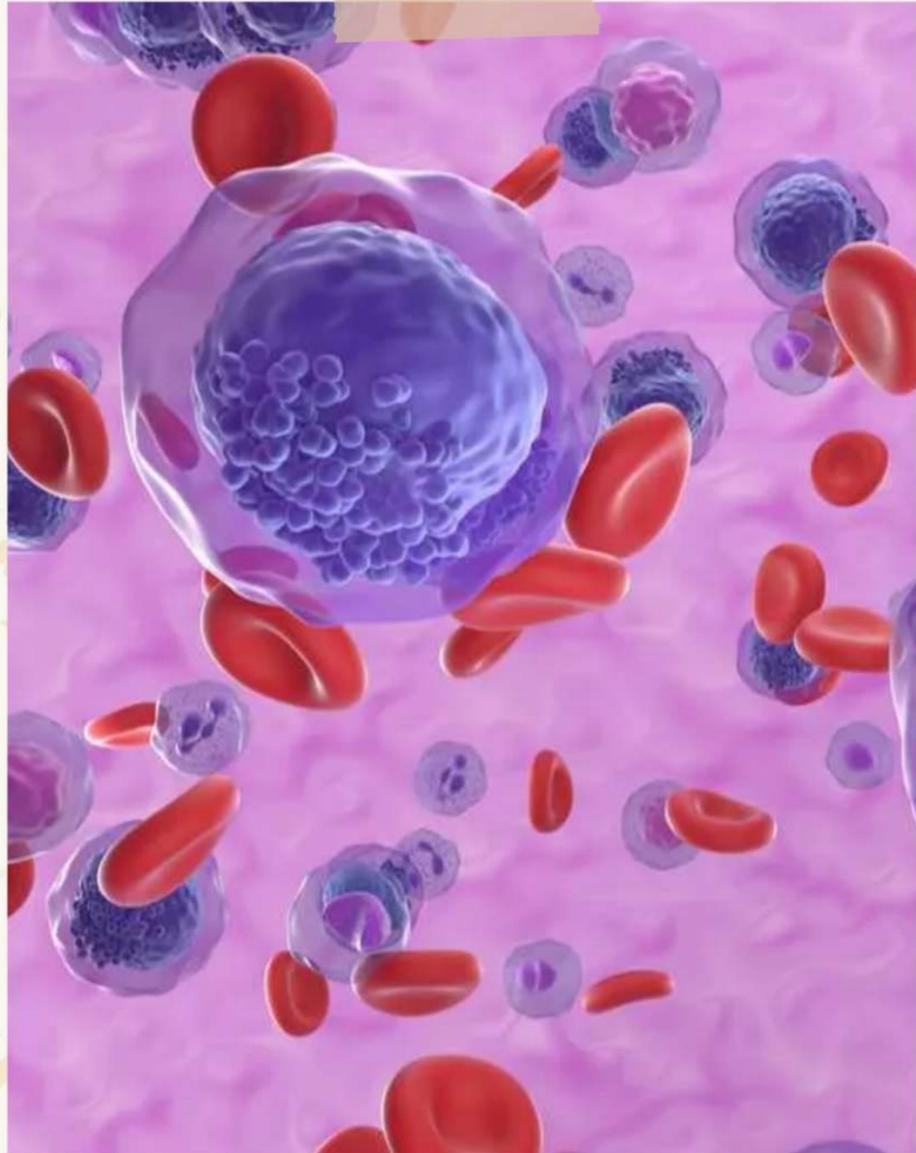




LEUCEMIAS

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

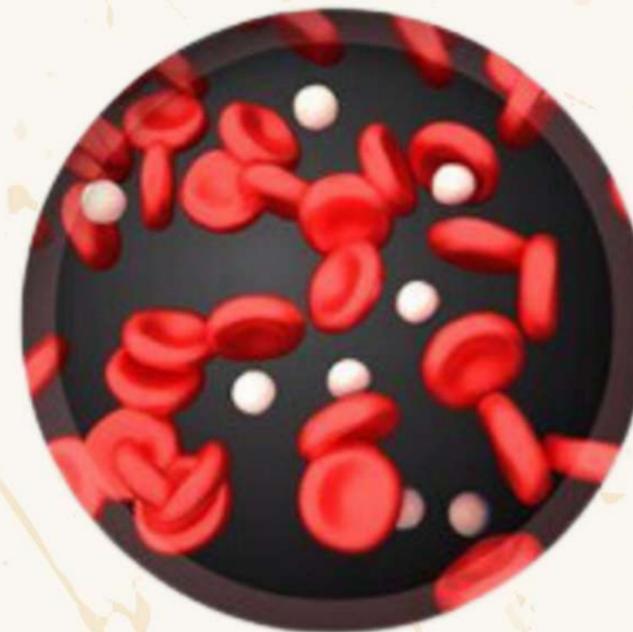
- **Translocaciones cromosómicas:** Translocación t(9;22) que genera el gen de fusión BCR-ABL, responsable de la activación constitutiva de una tirosina quinasa en la LMC.
- **Mutaciones puntuales:** En genes como FLT3, NPM1, TP53.
- **Delaciones o amplificaciones:** Afectan la regulación del ciclo celular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

MECANISMOS MOLECULARES:

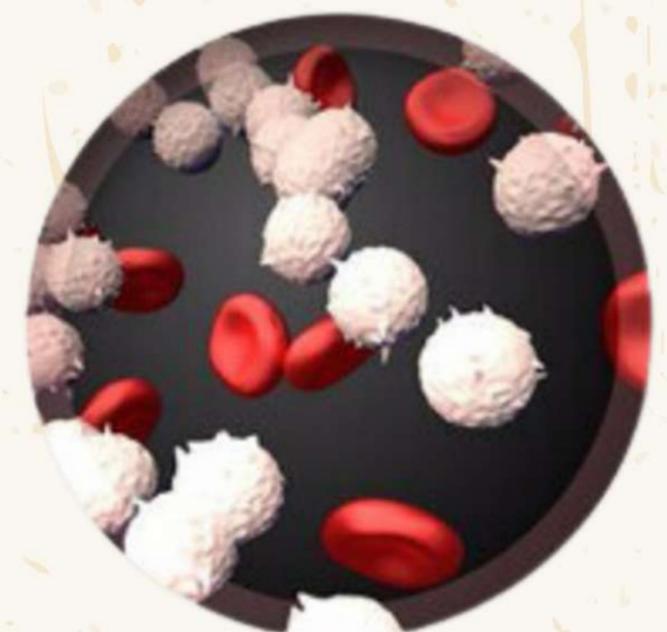
- Activación de vías de señalización que favorecen la proliferación celular y resistencia a la apoptosis (como la vía de las tirosinas quinasas y la vía de señalización RAS-MAPK).
- Inhibición de los mecanismos normales de diferenciación celular, favoreciendo la expansión de células inmaduras.

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

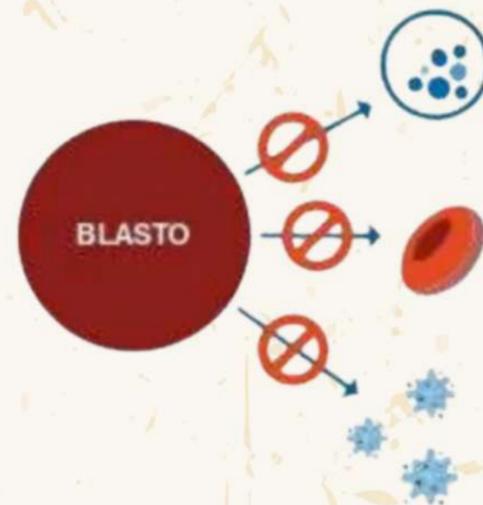
2

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



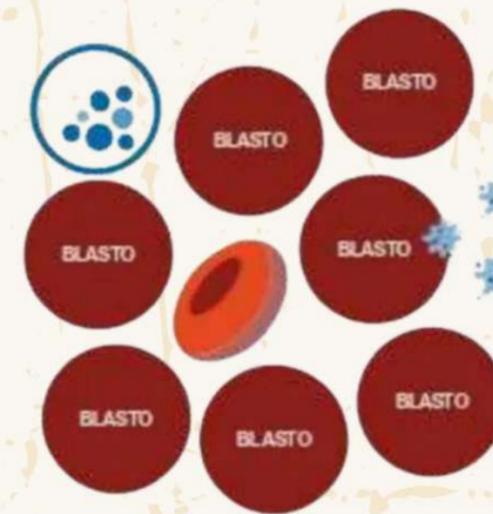
C' Precursora Mutada

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 |
|--|------------|
| I. LMA con translocaciones cromosómicas recurrentes | |
| 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 |
| II. LMA con displasia de varias estirpes | |
| Con antecedentes de SMD | Muy malo |
| Sin antecedentes de SMD | Malo |
| III. LMA relacionada con un tratamiento | |
| Relacionada con fármacos alquilantes | Muy malo |
| Relacionada con epipodofilotoxina | Muy malo |
| IV. LMA sin otra clasificación | |
| 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.

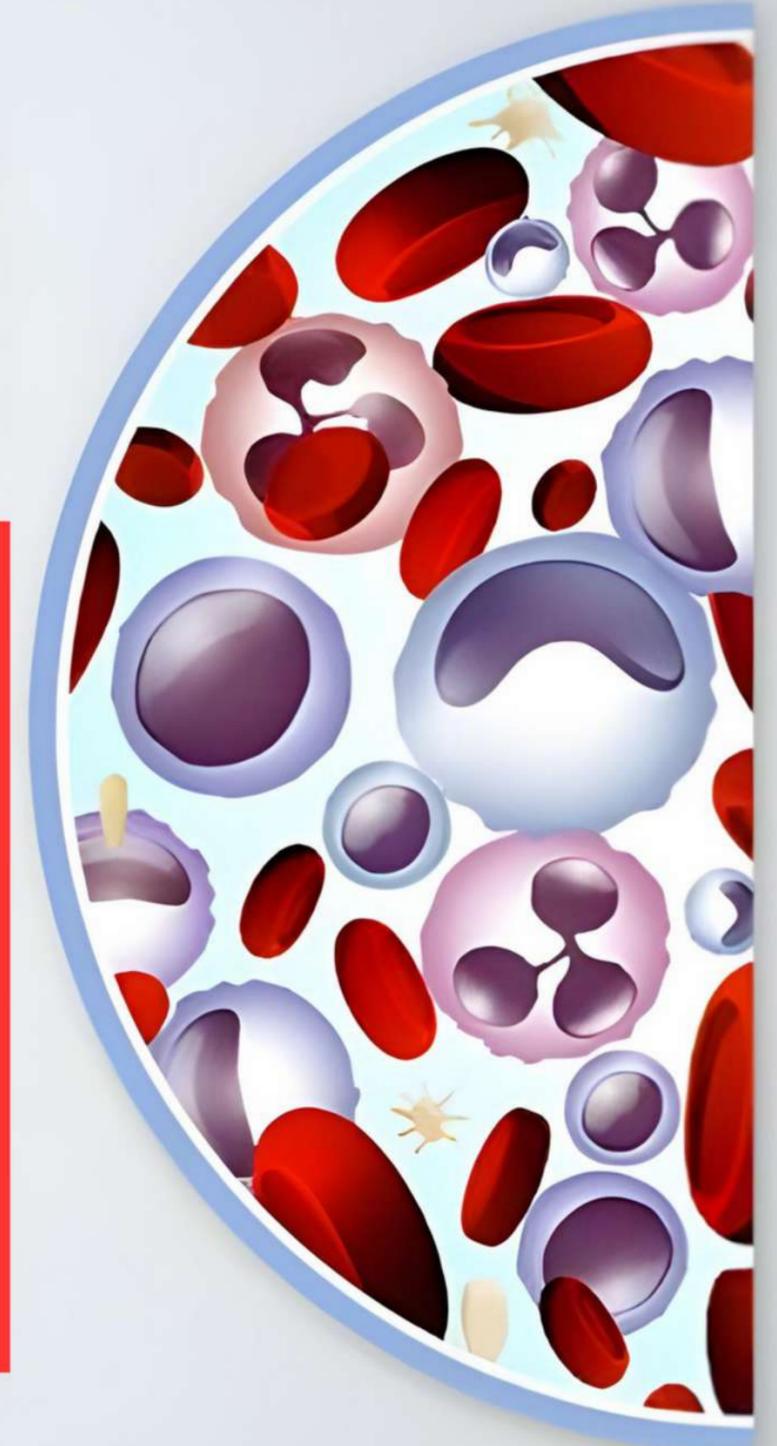
El sistema FAB clasifica la LMA en 8 subtipos:
FAB M0 a M7

- **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 ✨

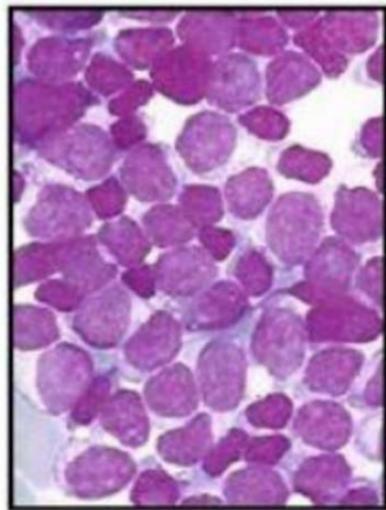
| Linfoides | | |
|-----------|-------------------------|-----|
| L1 | LAL de blastos pequeños | 75% |
| L2 | LAL de blastos grandes | 20% |
| L3 | LAL tipo Burkitt | 5% |

| 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% |

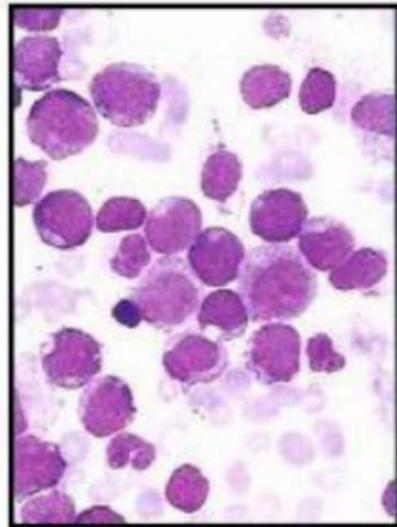


FAB (MORFOLOGÍA)

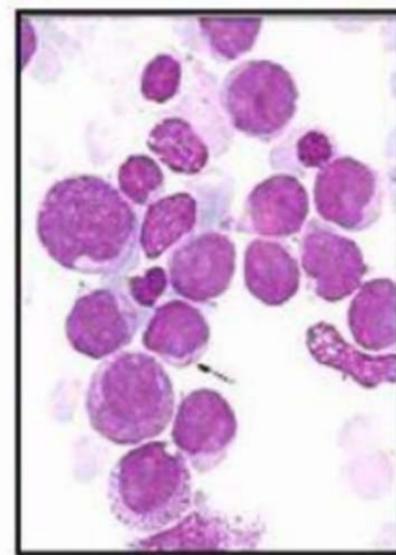
M0



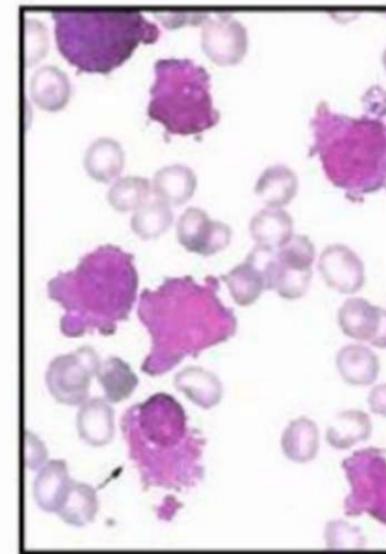
M1



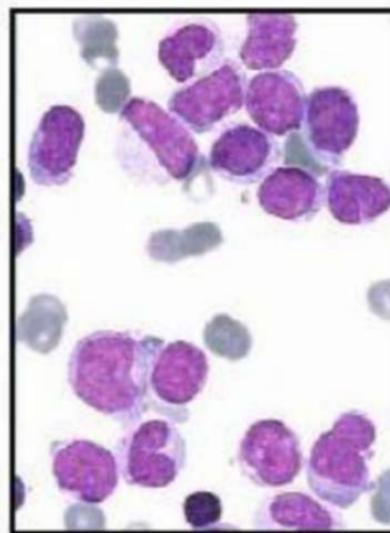
M2



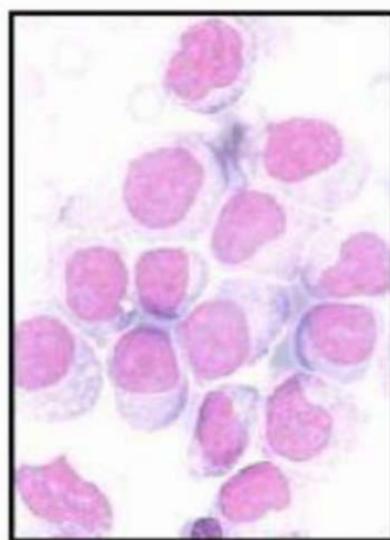
M3



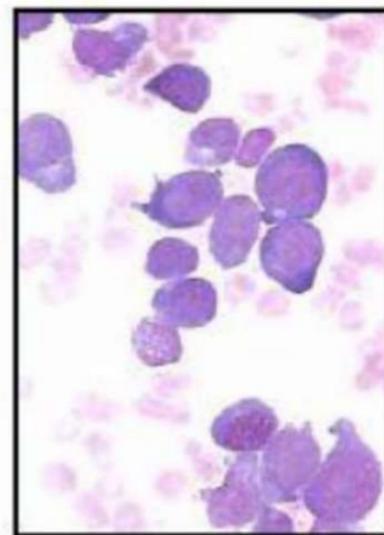
M4



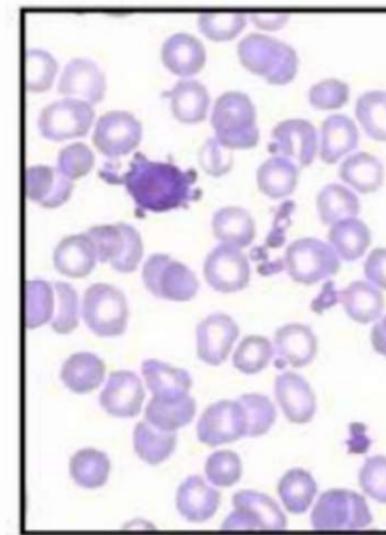
M5



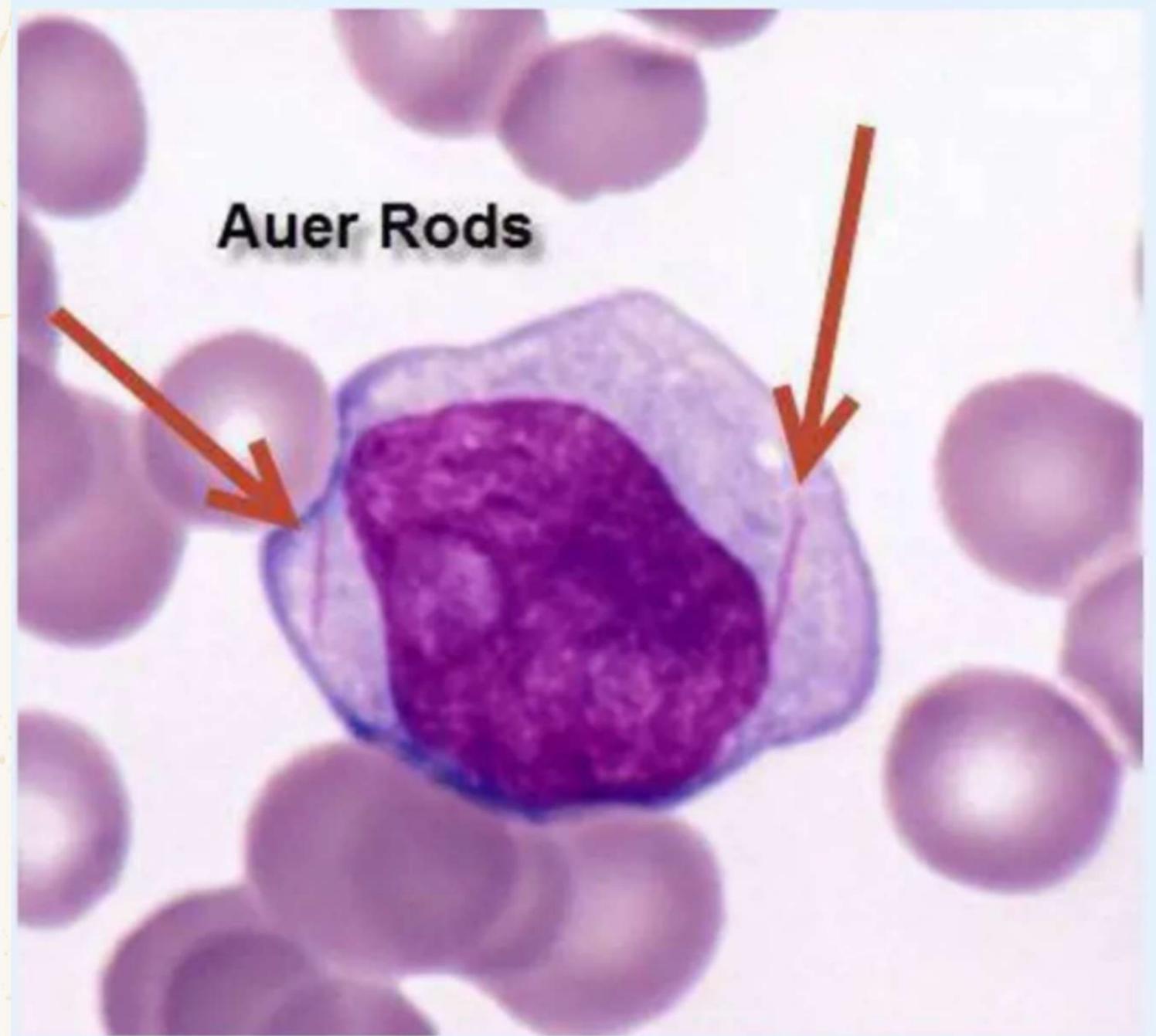
M6



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

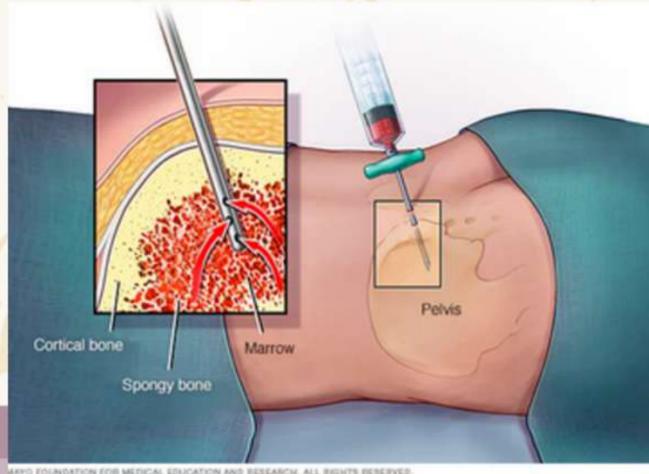


Biopsia de médula ósea

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**

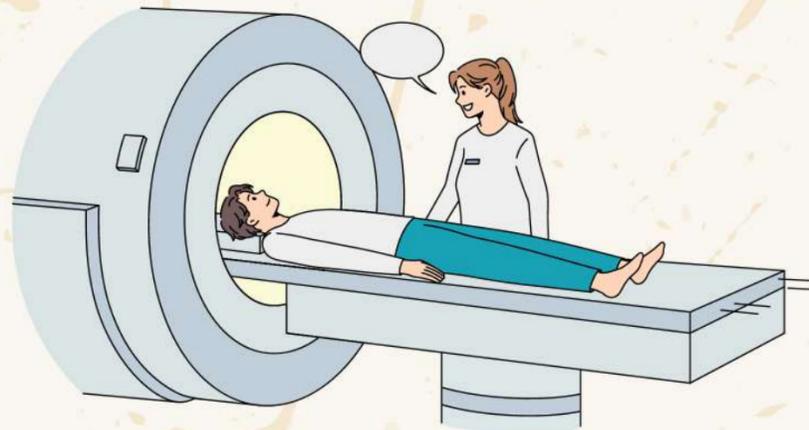
Ayuno: 4 horas en muestras de sangre

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

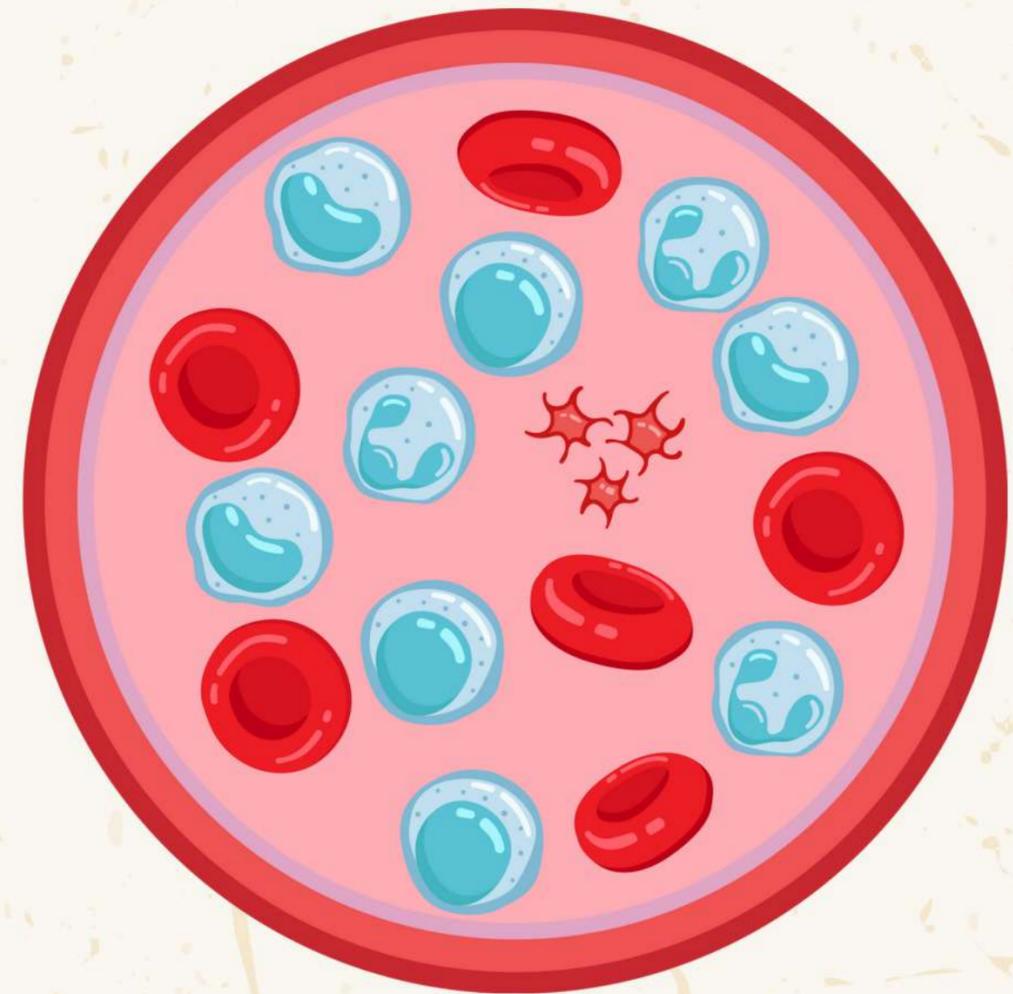
No recomendable para mayores de 50-55 años

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”.

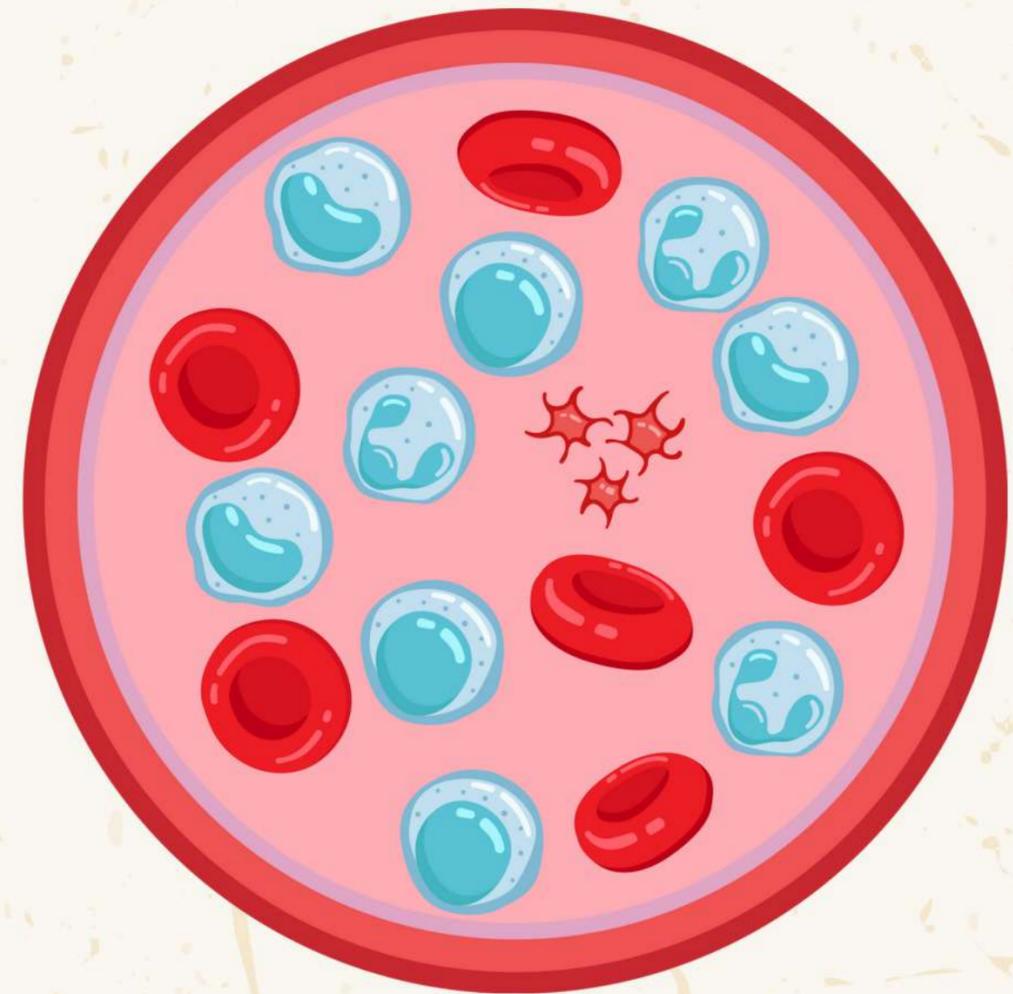


PATOGÉNIA

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

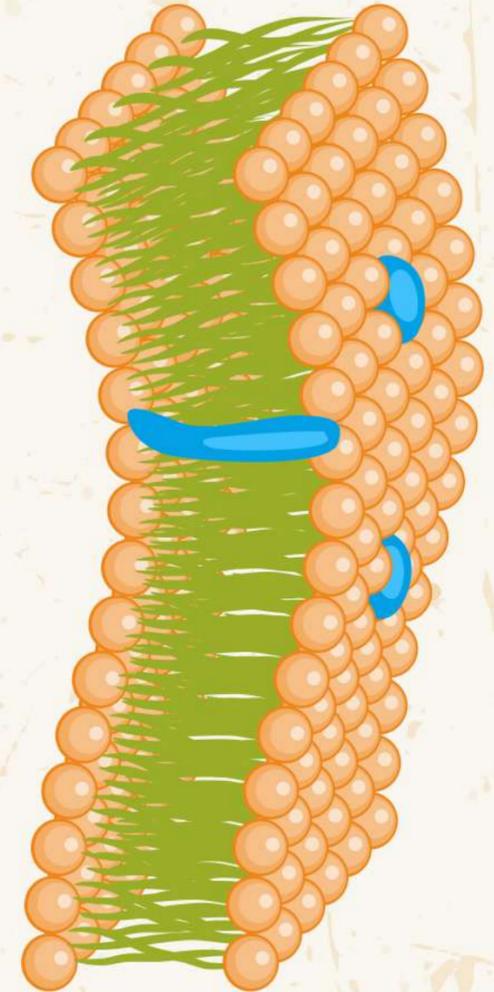


DATO INFORMATIVO:



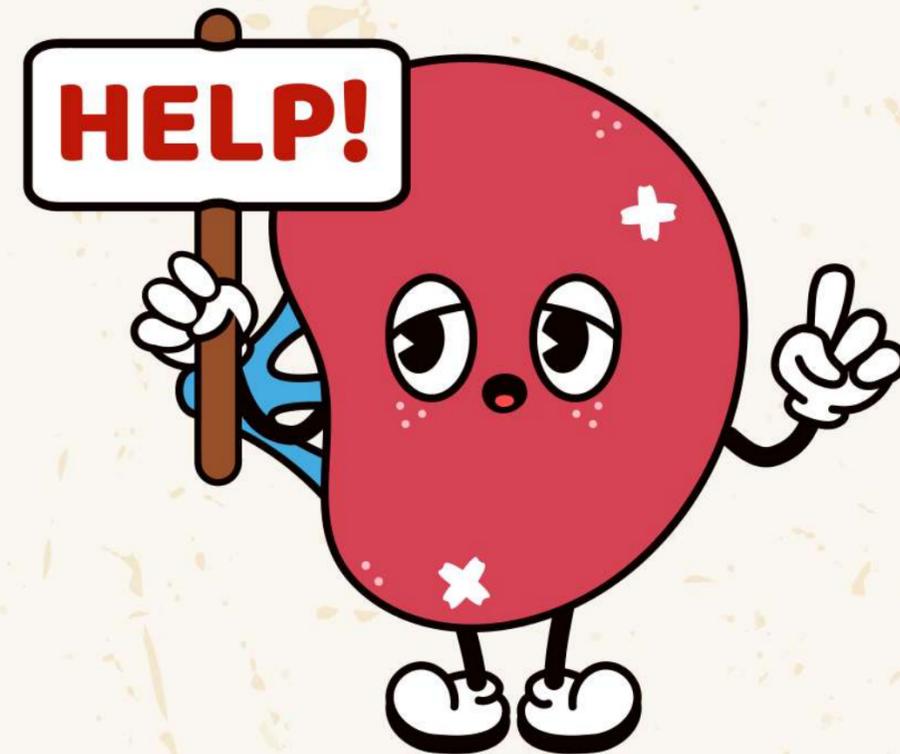
TIROSINA - QUINASA (RTK)

- 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

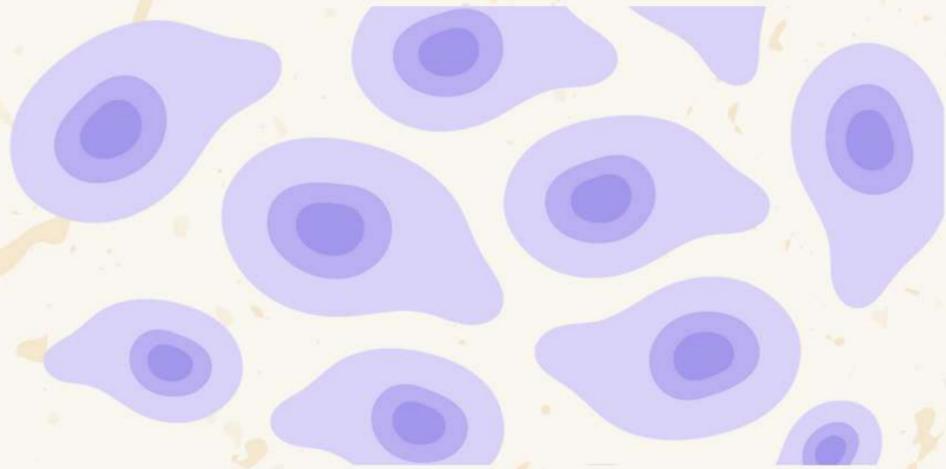
- Fatiga, pérdida de peso y una sensación de plenitud abdominal.
- leucocitosis, que puede superar los 100,000 células/mm³
- Predominancia de neutrófilos maduros, células en banda, mielocitos, promielocitos, y basófilos.
- La anemia y trombocitopenia son comunes en etapas avanzadas de la enfermedad.



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

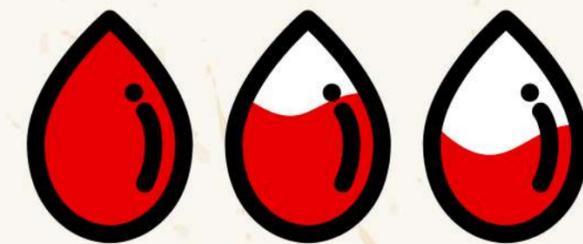
El curso clínico de la leucemia crónica se divide en tres fases:

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



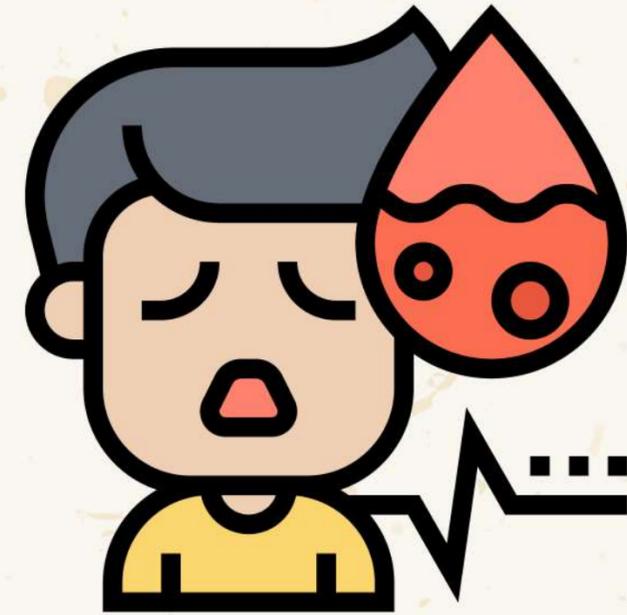
LEUCEMIA MIELÓGENA CRÓNICA

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

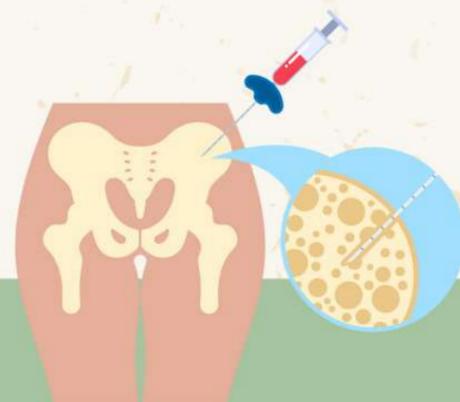


LEUCEMIA MIELÓGENA CRÓNICA

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 :)