

LEUCEMIAS LINFOCITICAS



By
Ramón Mondragón
Michelle Roblero
Casandra Solis
David García

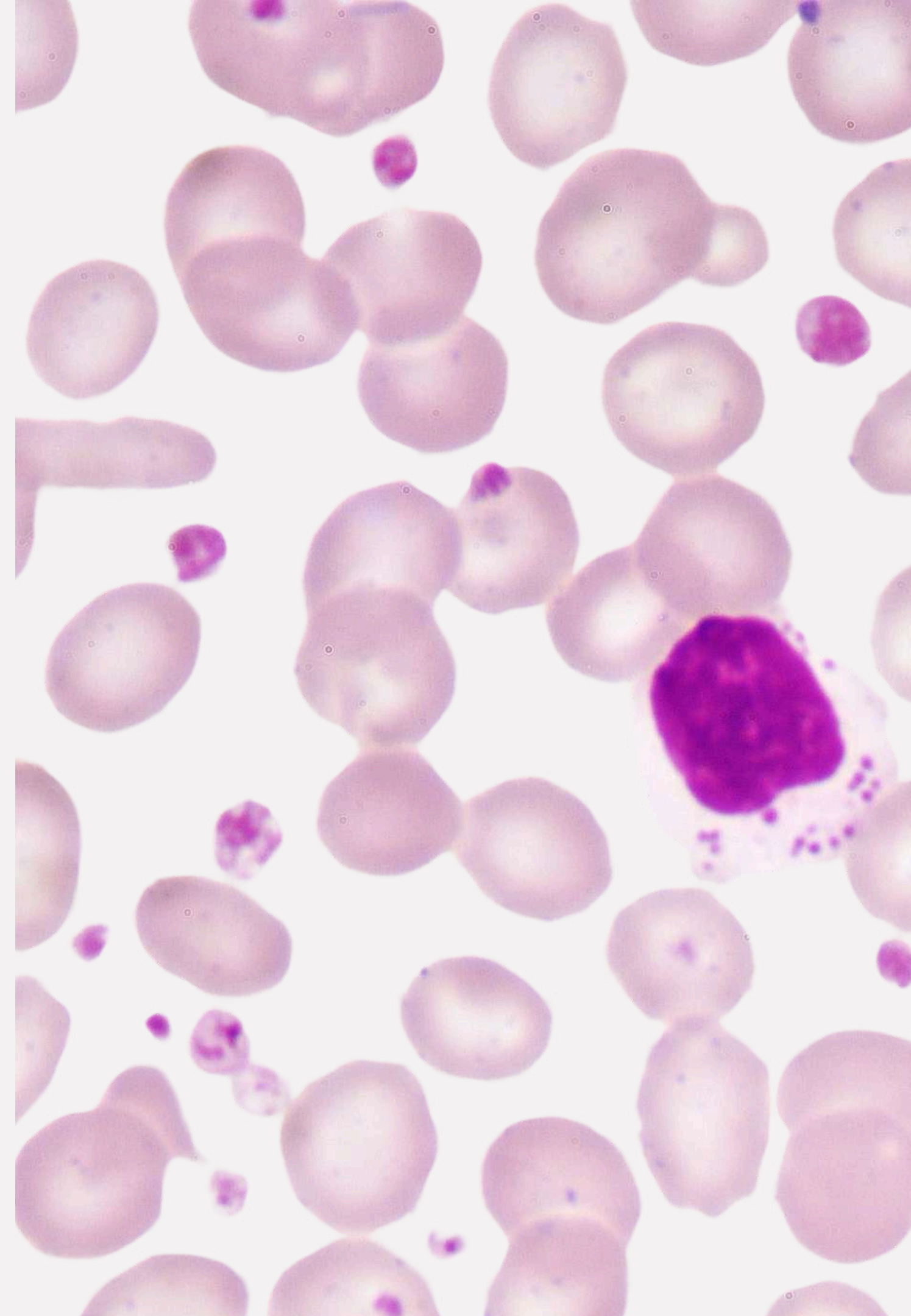
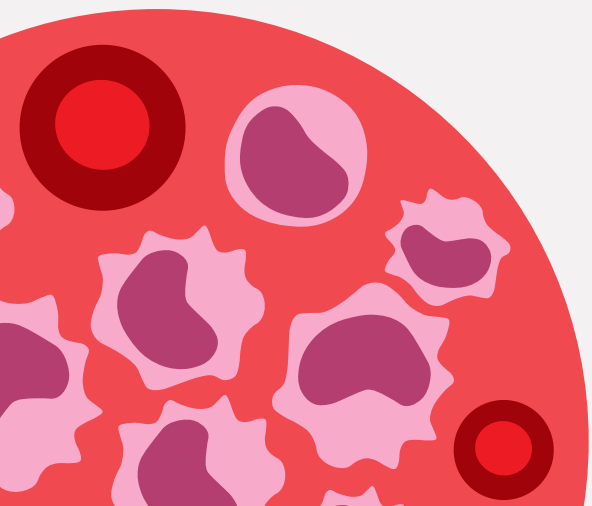


Contenido

01 ¿Qué es la Leucemia Linfocítica?

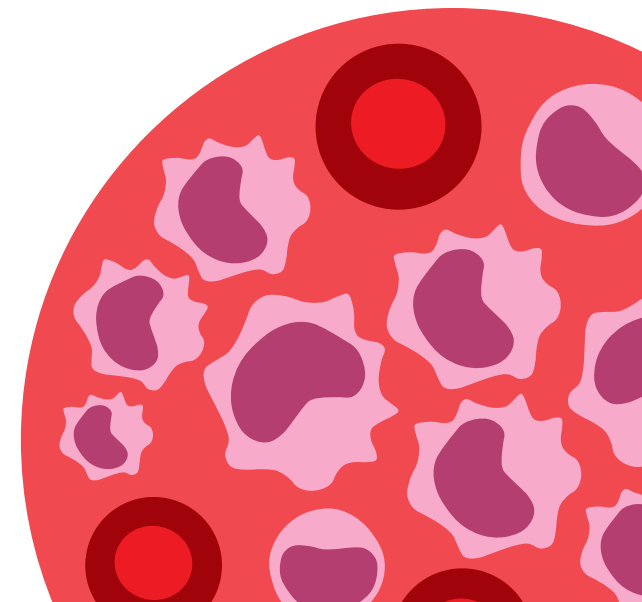
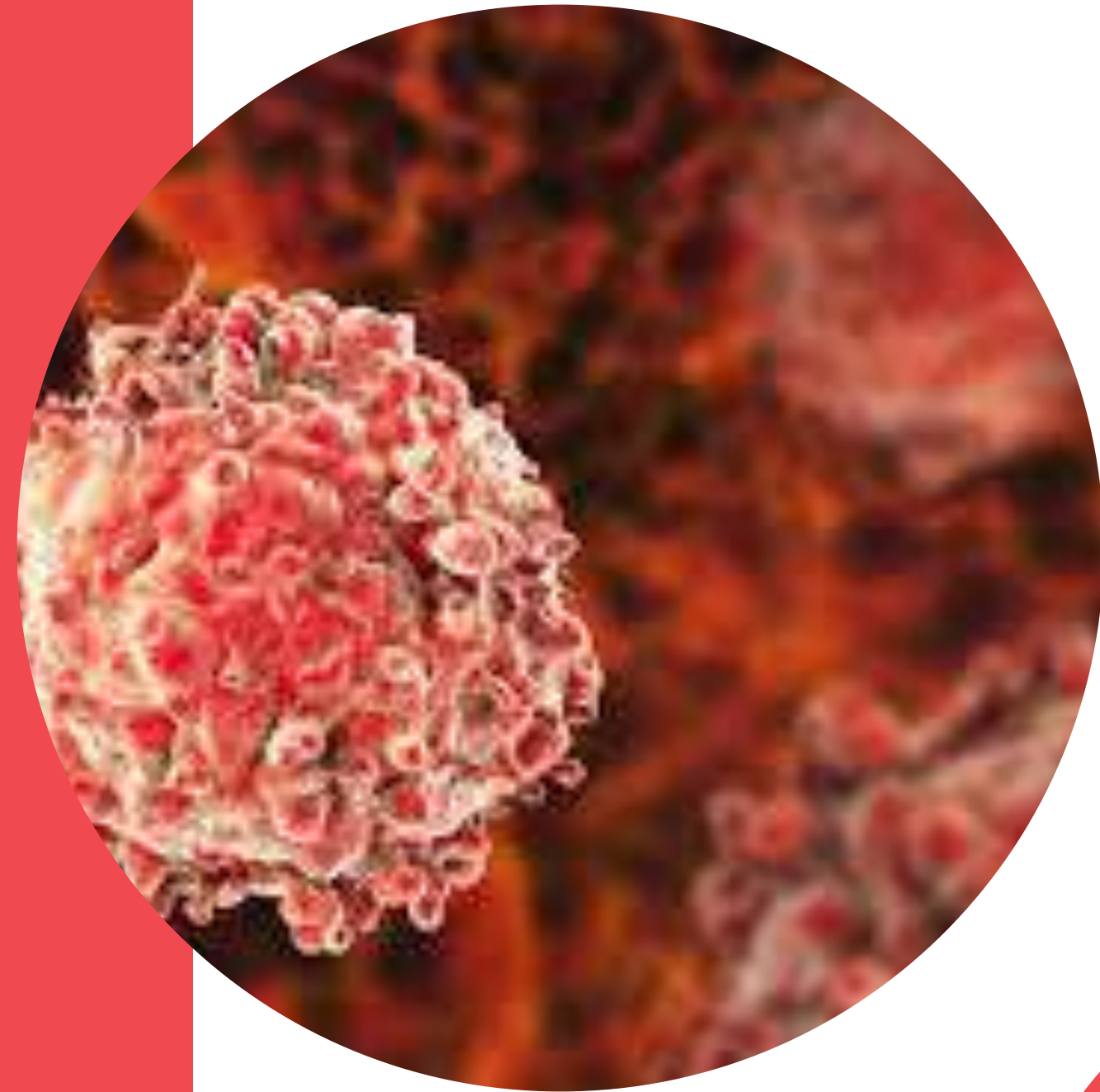
02 Leucemia Linfocítica Aguda

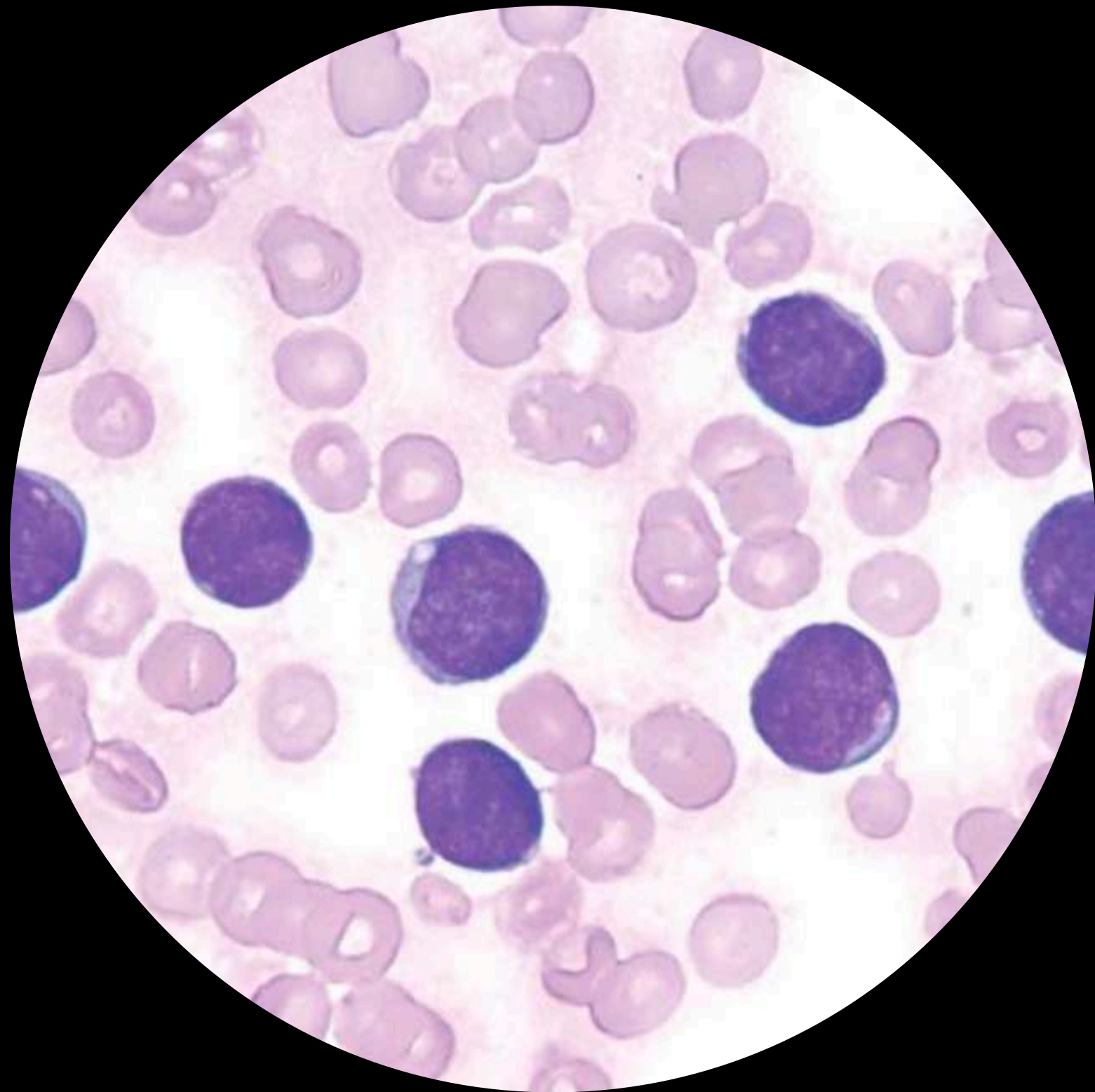
03 Leucemia Linfocítica Crónica



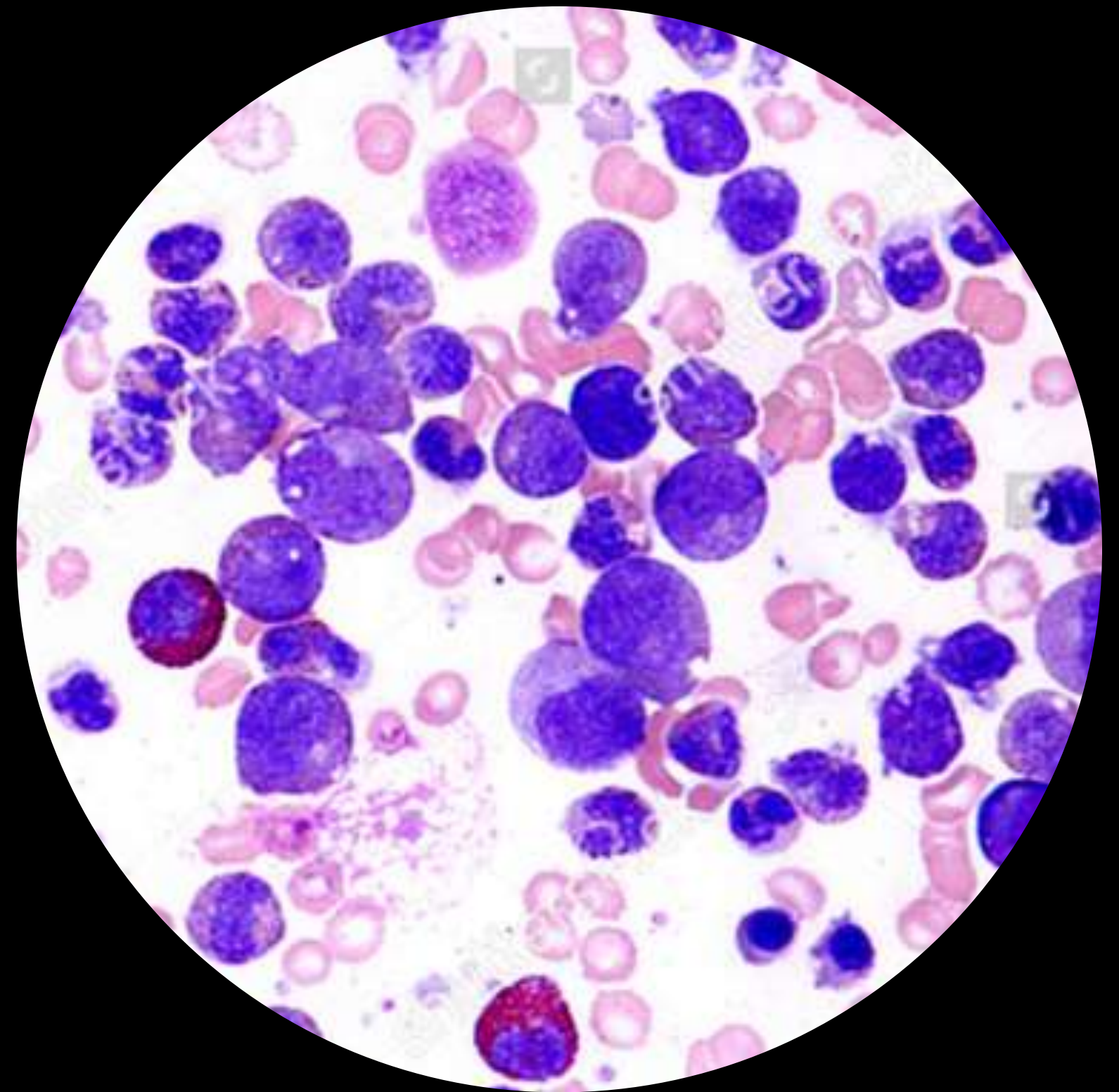
Leucemia Linfocítica

- La Leucemia linfocítica, afectan a linfocitos inmaduros y a sus progenitores que se originan en la médula ósea, pero infiltran en el bazo, los ganglios linfáticos, el sistema nervioso central y otros tejidos.
- Clasificación:
 - **Leucemias linfocíticas agudas** son un tipo de cáncer de células progenitoras hematopoyéticas.
 - **Leucemias linfocíticas crónicas** proliferan más células mieloides y linfoides completamente diferenciadas.

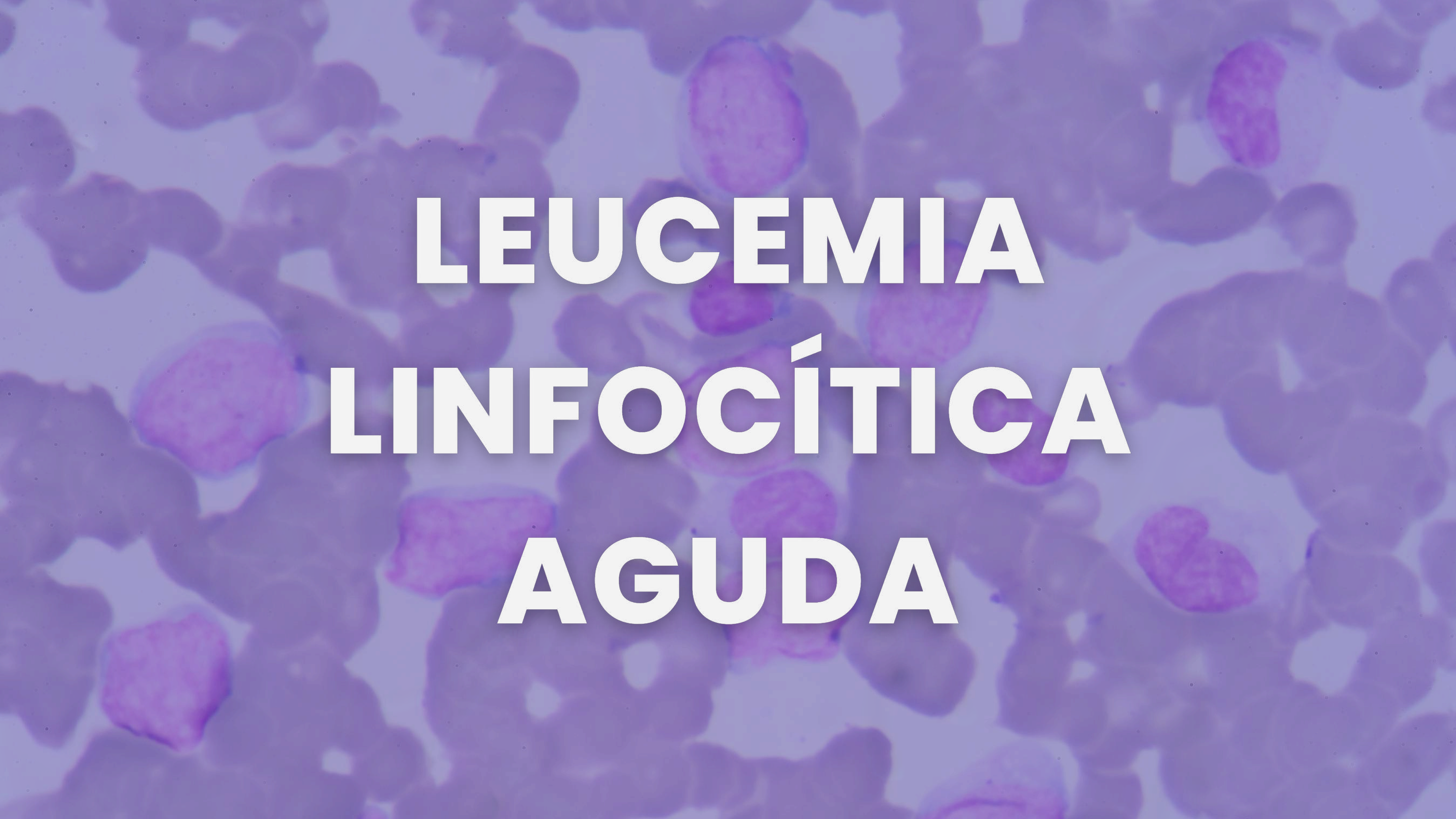




LLA



LLC

The background of the image is a microscopic view of a blood smear stained with a purple dye, likely Giemsa or Wright's stain. It shows numerous lymphocytes, which are white blood cells with large, round, dark purple nuclei and a thin rim of light purple cytoplasm. The cells are scattered across the field of view, with some appearing more prominent than others. The overall color palette is dominated by various shades of purple and blue.

**LEUCEMIA
LINFOCÍTICA
AGUDA**

¿Qué es?

Es un **cáncer de crecimiento rápido de un tipo de glóbulos blancos llamados linfocitos.**

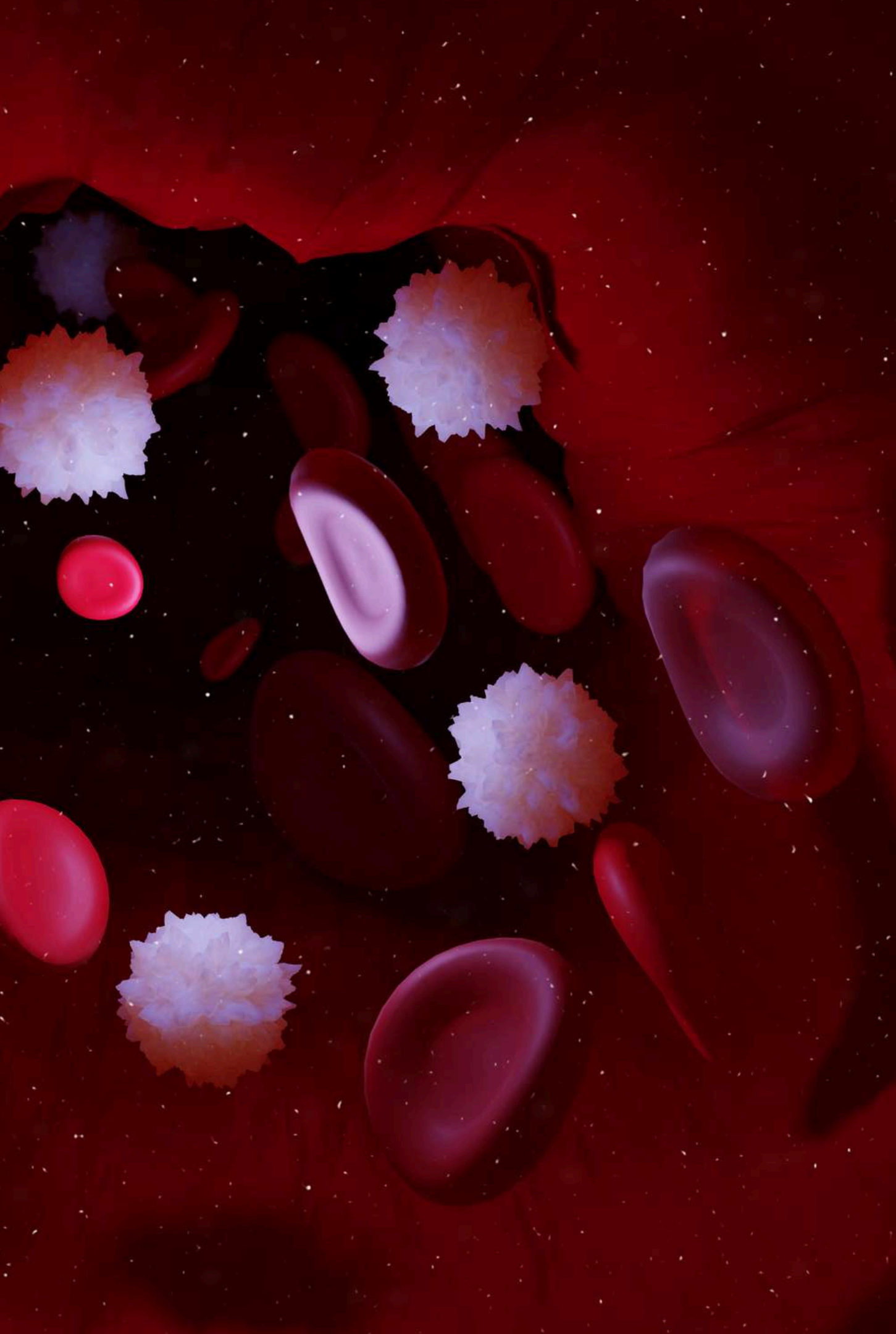
La **LLA** se presenta cuando la **médula ósea produce** una gran cantidad de **linfoblastos** inmaduros, una **forma cancerosa de linfocitos.**

Los linfoblastos anormales crecen rápidamente y reemplazan a las células normales en la médula ósea.

La **LLA evita** que las **células sanguíneas se produzcan.**

LLA comprende un **grupo de neoplasias :**

- linfocitos precursores B (pre-B)
- linfocitos precursores T (pre-T)



¿Causas?

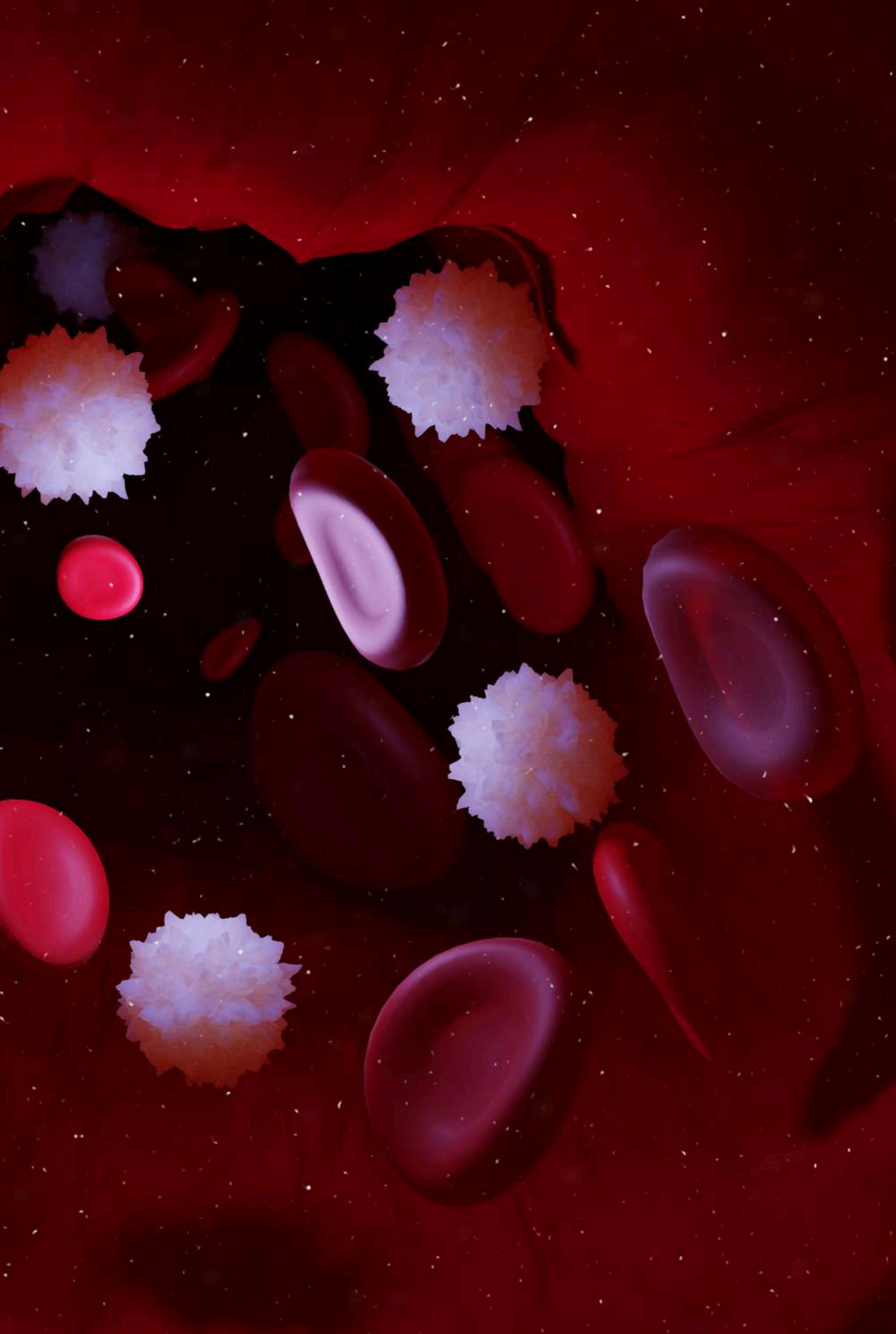
En la mayoría, no se puede encontrar una causa evidente para la LLA.

- Ciertos problemas cromosómicos
- Exposición a la radiación
- Tratamiento pasado con fármacos quimioterapéuticos
- Recibir un trasplante de médula ósea.

Factores que aumentar el riesgo para padecer LLA:

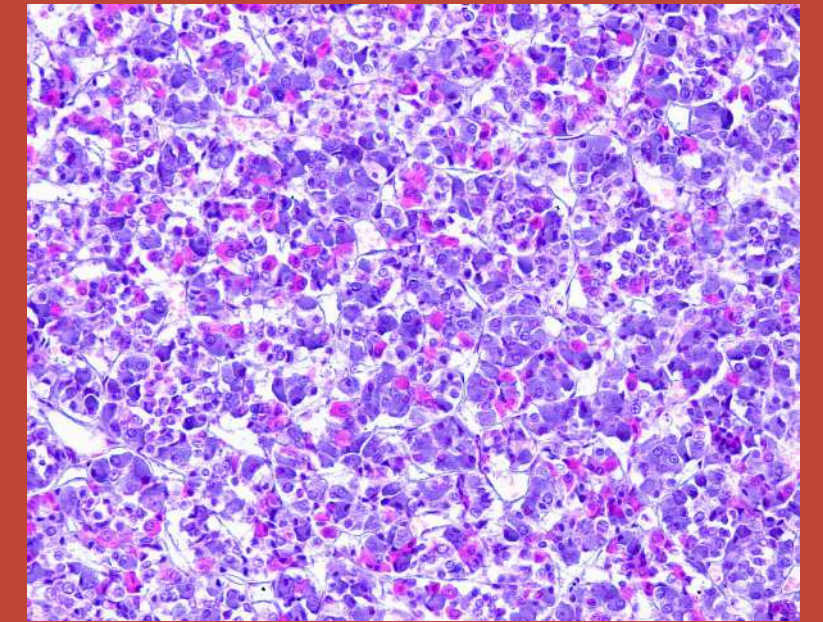
- Síndrome de Down u otros trastornos genéticos
- **Hermano o hermana con leucemia**

LLA es el cáncer más **común en la niñez (de 3 a 7 años)**, pero también puede presentarse **en adultos**.



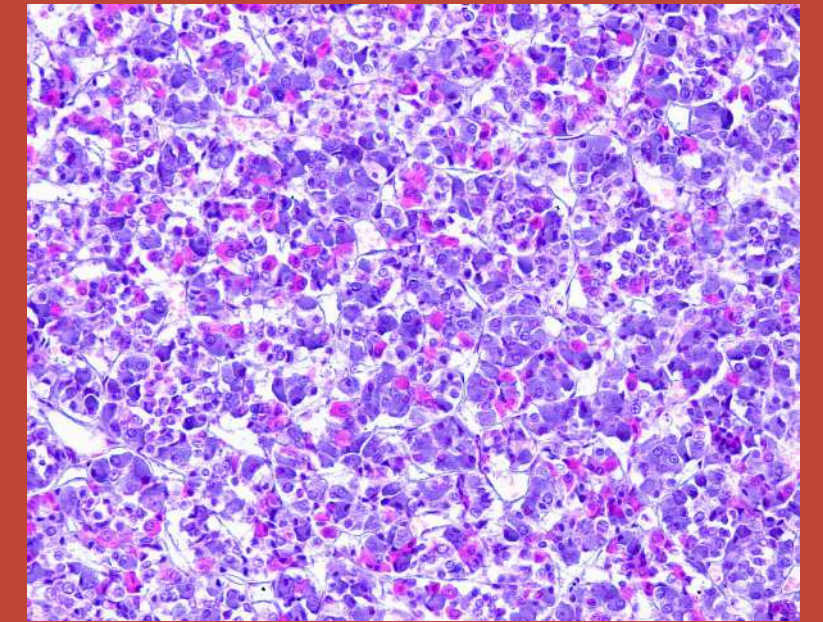
Patogenia

- Muchas alteraciones cromosómicas presentes en la LLA parecen desregular la expresión y función de los factores de transcripción necesarios para la diferenciación normal de los progenitores de **linfocitos B (CD19) y T (CD3)**.
- **T (CD3)**. El 70% tienen mutaciones con ganancia de función de NOTCH1 gen esencial para la diferenciación de los linfocitos T
- **LLA-B** tienen mutaciones con pérdida de función de los genes necesarios para la diferenciación de los linfocitos B
- Estas mutaciones variables parecen fomentar una **parada** de la **maduración** con un aumento de la **autorrenovación**, una característica de las células **inmortalizadas**, que, como se ha descrito, es una de las características de los cánceres.



Patogenia

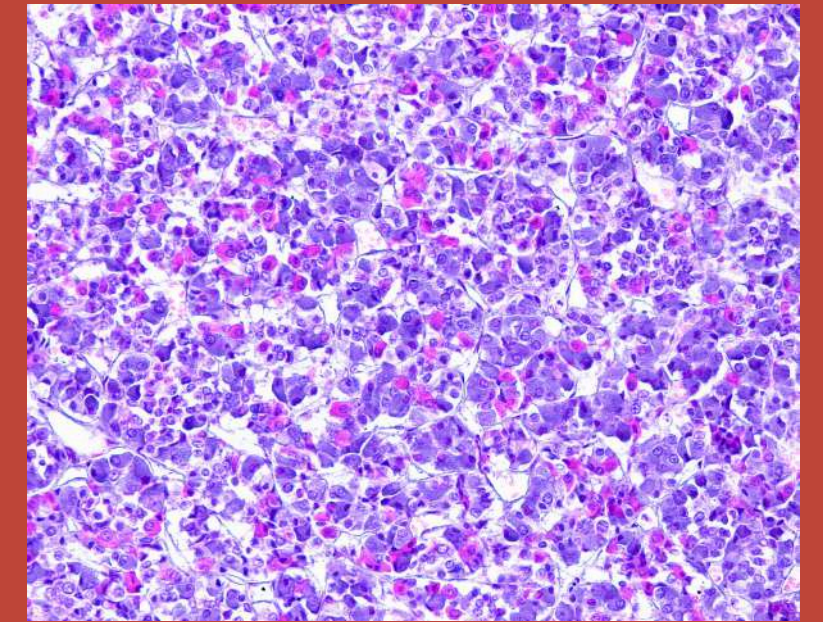
- Algunas confusiones es que las mutaciones de los genes de los factores de transcripción no son suficientes para producir una LLA
- Las aberraciones que determinan el crecimiento celular, con las mutaciones que aumentan la actividad tirosina cinasa y transmisión de señales por RAS, también son frecuentes
- Ahora también hay que entender ciertas cosas para p' poder tener un gran diagnóstico y tener una visión mas grande



Patogenia

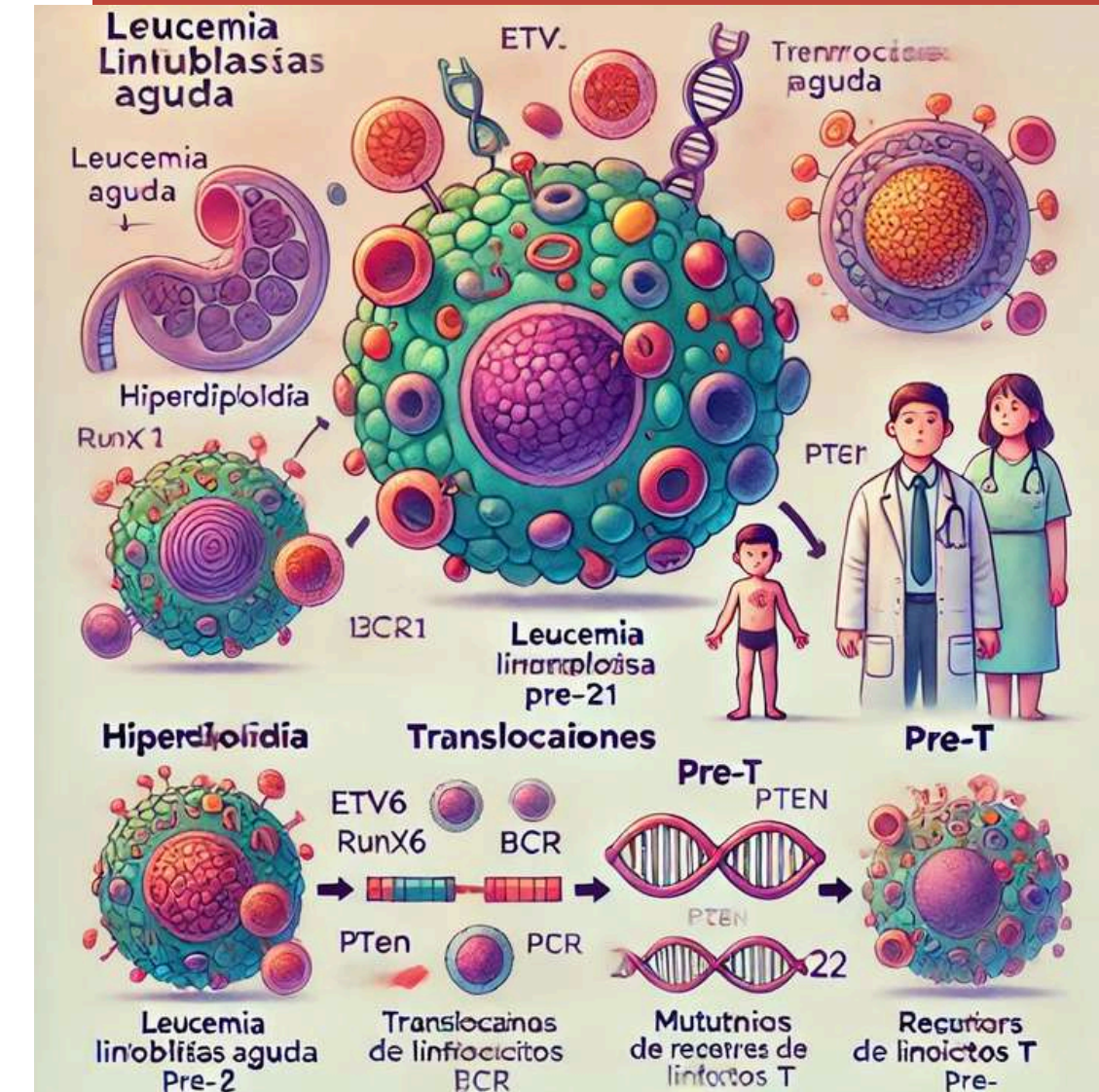
- LLA-T (linfocitos pre-T):
 - Se origina en linfocitos T inmaduros.
 - Relacionada con el timo, que es el órgano donde maduran los linfocitos T.

- LLA-B (linfocitos pre-B):
 - Se origina en linfocitos B inmaduros.
 - La médula ósea es el sitio de origen, donde los linfocitos B maduran.



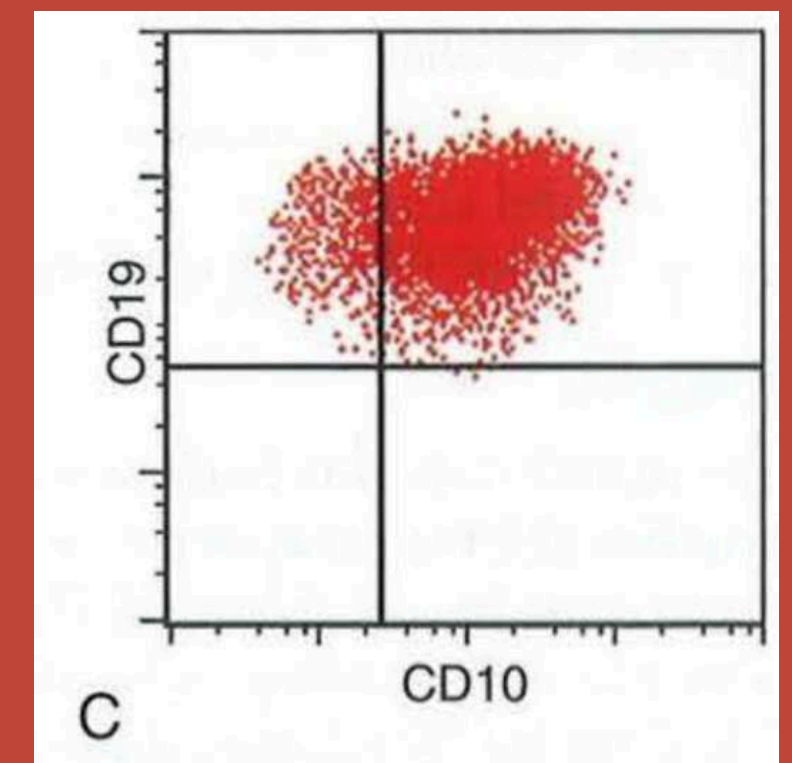
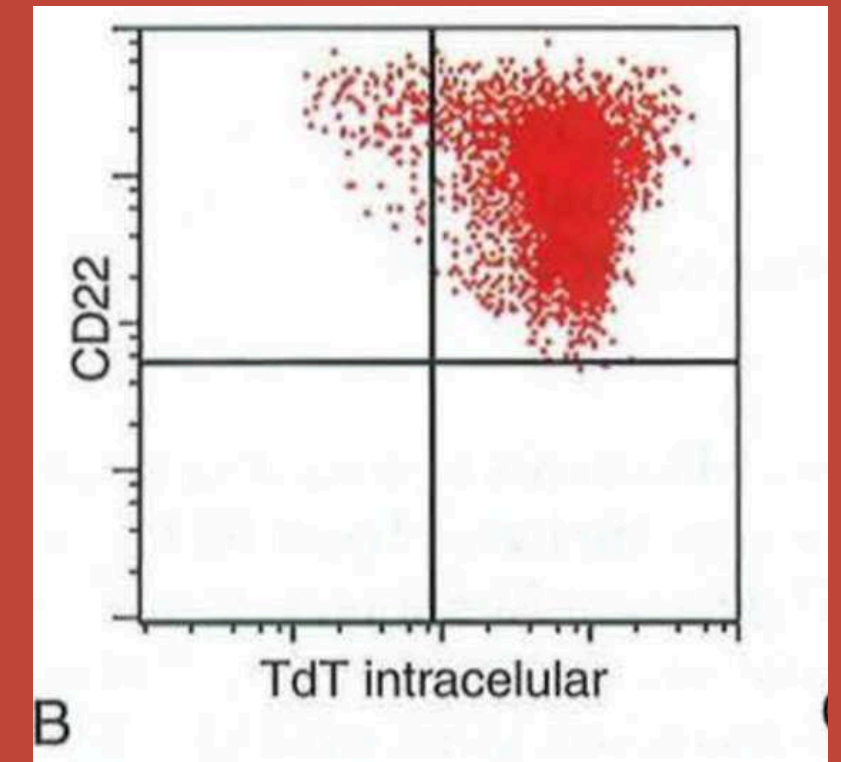
Genetica pre-B

- Hiperdiploidía: Más de 50 cromosomas por célula, común en tumores pre-B infantiles. Exceso
- Translocación (12;21): Afecta los genes ETV6 y RUNX1, generando un factor de transcripción aberrante. Producción de proteínas
- Translocación (9;22): Afecta a los genes ABL y BCR, presente en aproximadamente el 25% de los tumores pre-B adultos. Crecimiento celular descontrolado



Inmunofenotipo de LLA

- **Desoxinucleotidil-transferasa terminal (TdT):**
 - Enzima expresada en más del 95% de los casos de LLA.
 - Específica de linfocitos pre-B y pre-T, útil para distinguir LLA de leucemia mieloide aguda (LMA).
- **Subtipificación Pre-B y Pre-T:**
 - CD19: Marcador de linfocitos B.
 - CD3: Marcador de linfocitos T.



Manifestaciones Clínicas

Síntomas Generales

- Sensación de cansancio
- Debilidad
- Mareo o aturdimiento
- Dificultad para respirar
- Piel pálida
- Infecciones que no desaparecen o que recurren
- Moretones en la piel
- Pérdida de peso
- Fiebre
- Sudoración nocturna
- Pérdida del apetito
- Sangrado, como hemorragias nasales, sangrado de encías o sangrado menstrual abundante en las mujeres



Manifestaciones Clínicas

Síntomas Característicos

- **Hinchazón en el abdomen:**

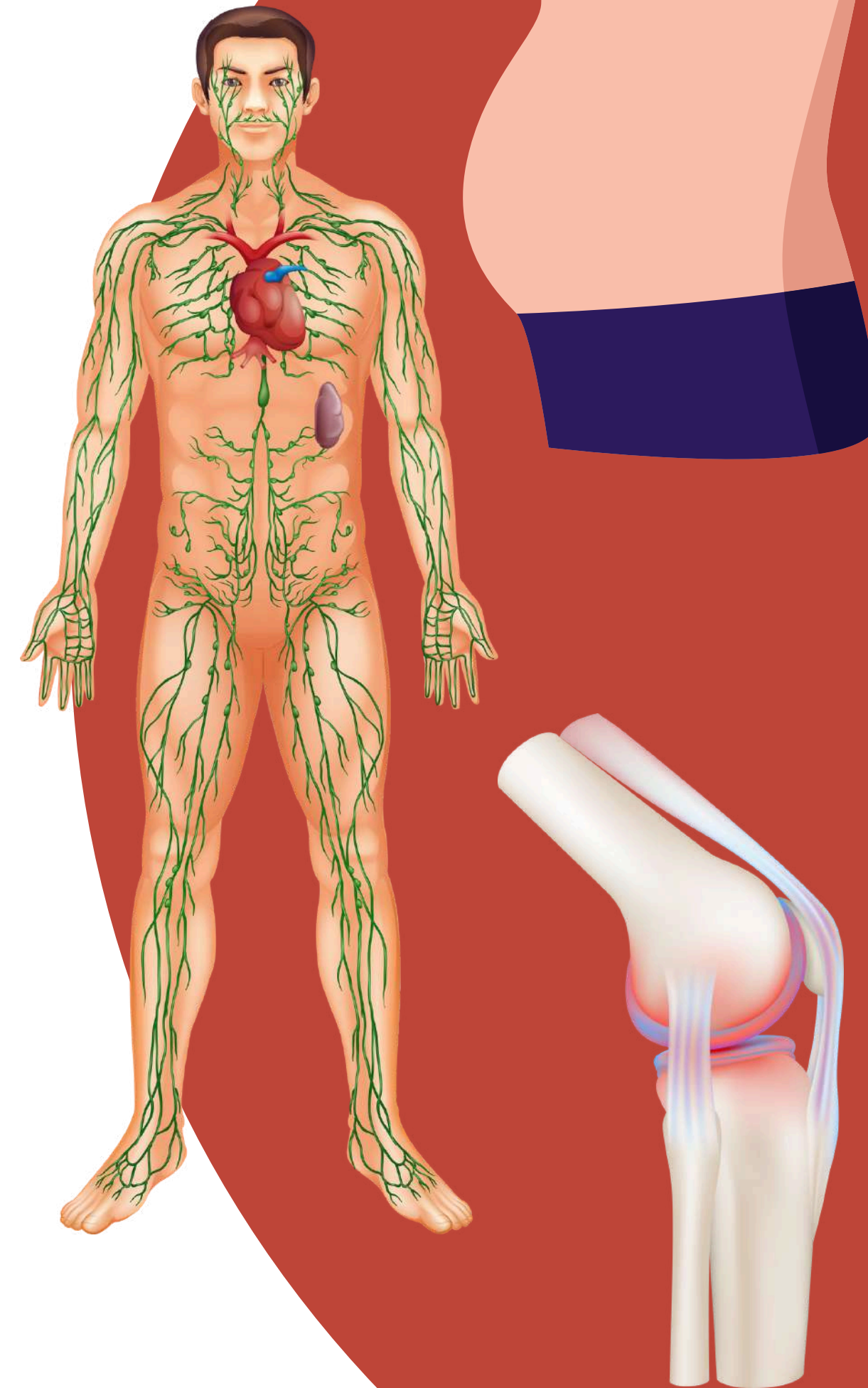
Las células leucémicas se pueden acumular en el hígado y el bazo, causando que estos órganos aumenten de tamaño.

- **Ganglios linfáticos agrandados:**

La ALL que se propaga a los ganglios linfáticos que están cerca de la superficie del cuerpo, se pueden notar como masas debajo de la piel.

- **Dolor de huesos o de articulaciones**

Algunas veces las células de leucemia se acumulan cerca de la superficie de los huesos o dentro de las articulaciones y esto causa dolor en los huesos o las articulaciones.



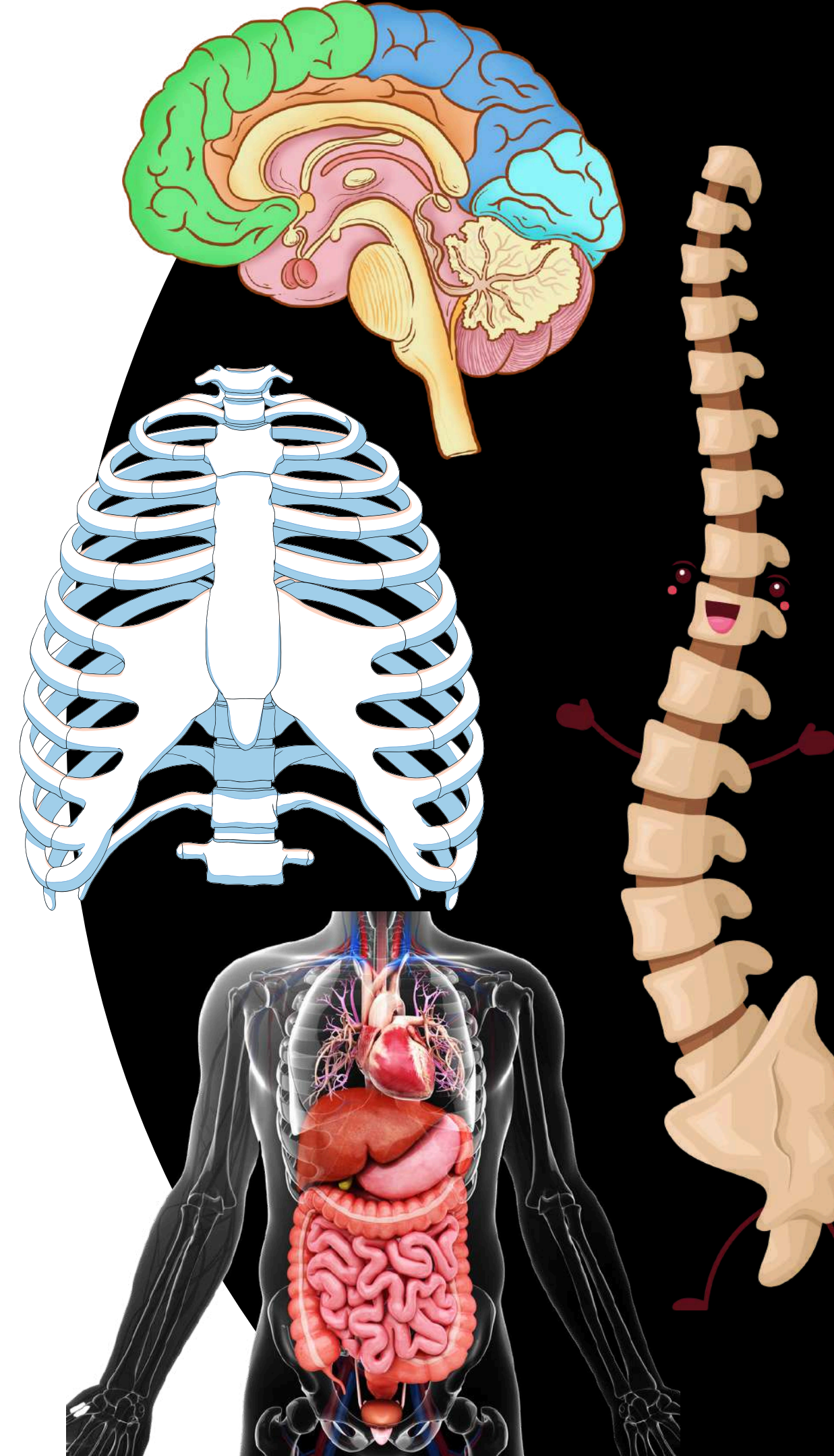
Manifestaciones Clínicas

- **Propagación a otros órganos** Con menos frecuencia, la ALL se puede propagar a otros órganos:

Si la **ALL** se propaga al **cerebro** y a la **médula espinal** puede causar dolores de cabeza, debilidad, convulsiones, vómitos, problemas de equilibrio o entumecimiento, o visión borrosa.

La **ALL** se puede propagar dentro del **tórax**, donde puede causar acumulación de líquido y problemas para respirar.

En pocas ocasiones, la **ALL** se puede propagar a **la piel, los ojos, los testículos, los ovarios, los riñones u otros órganos.**



Manifestaciones Clínicas

- **Timo agrandado**

Células T de la ALL con frecuencia afecta al timo, el timo agrandado puede comprimir la tráquea, causando tos o dificultad para respirar

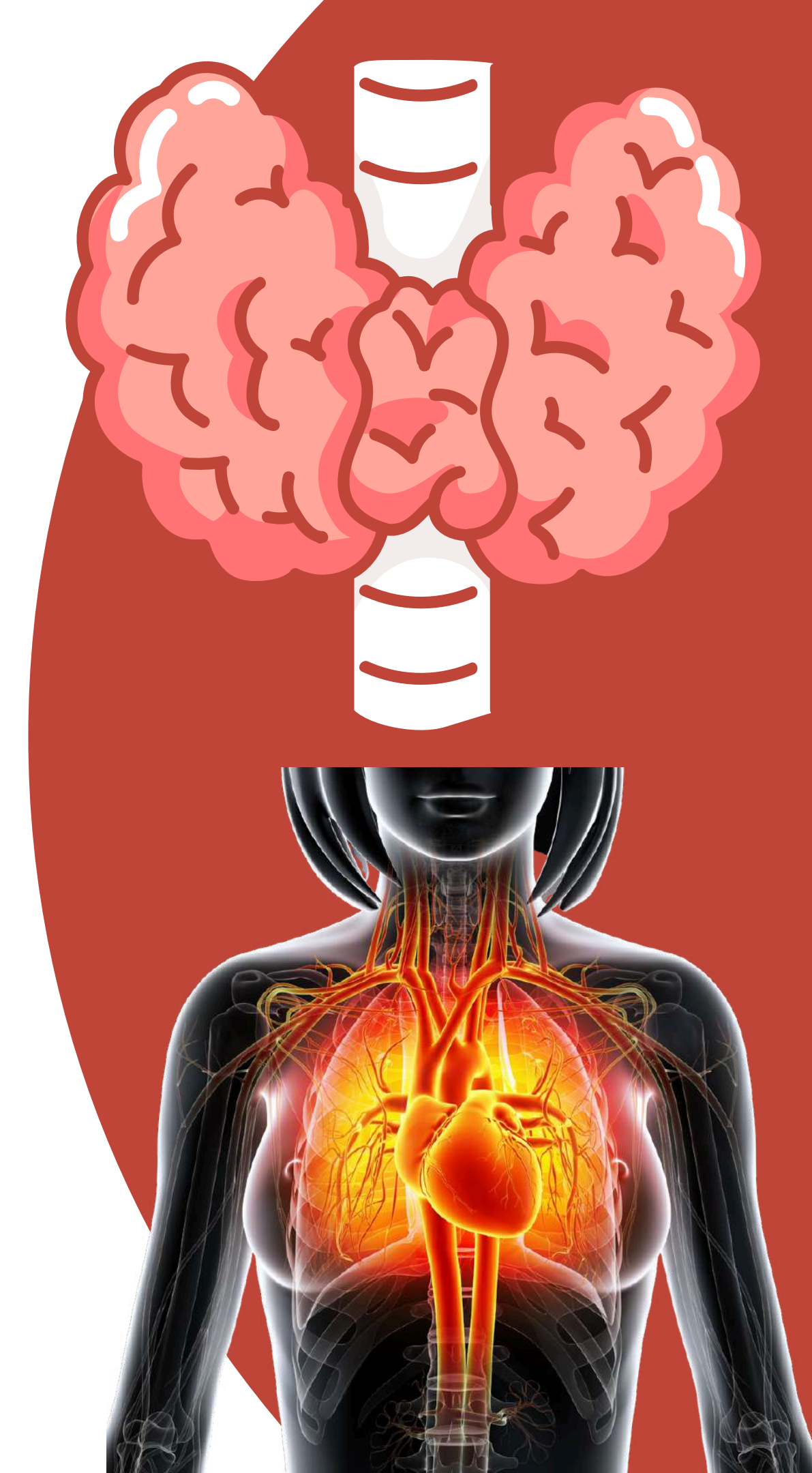
- **Síndrome de la SVC**

Si el timo está agrandado, puede presionar la SVC causando que la sangre “retroceda” en las venas.

Puede causar:

- Hinchazón en el rostro, el cuello, los brazos y la parte superior del tórax (algunas veces con una coloración roja azulada)
- Dolores de cabeza
- Mareos
- Alteraciones del estado de conciencia si afecta el cerebro

POTENCIALMENTE MORTAL.

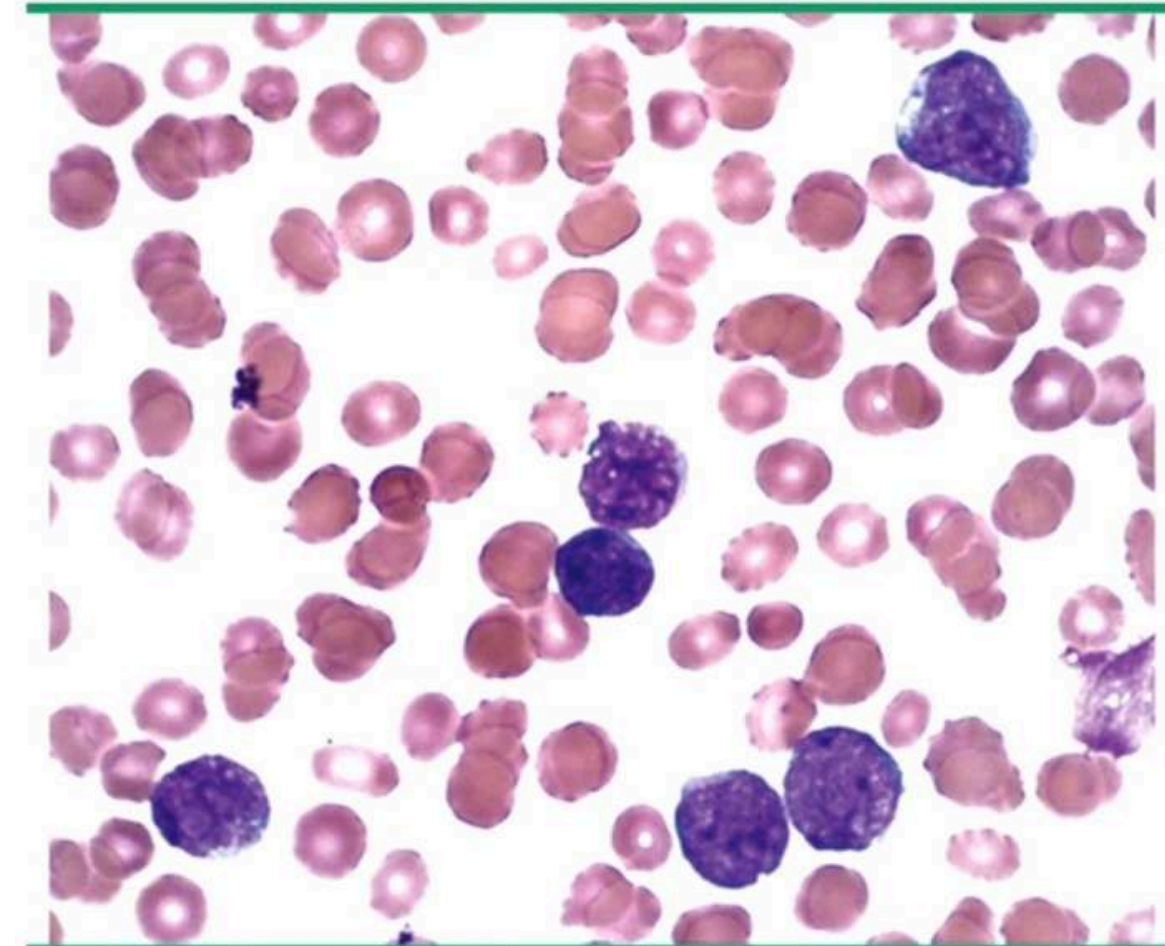


Diagnostico

- Para poder tener un diagnóstico específico de LLA necesitamos una tabla.
- Necesitamos un DX LAB para poder confirmar la presencia de blastos ojo mas del 20% confirmación
 - FSP
 - hemograma



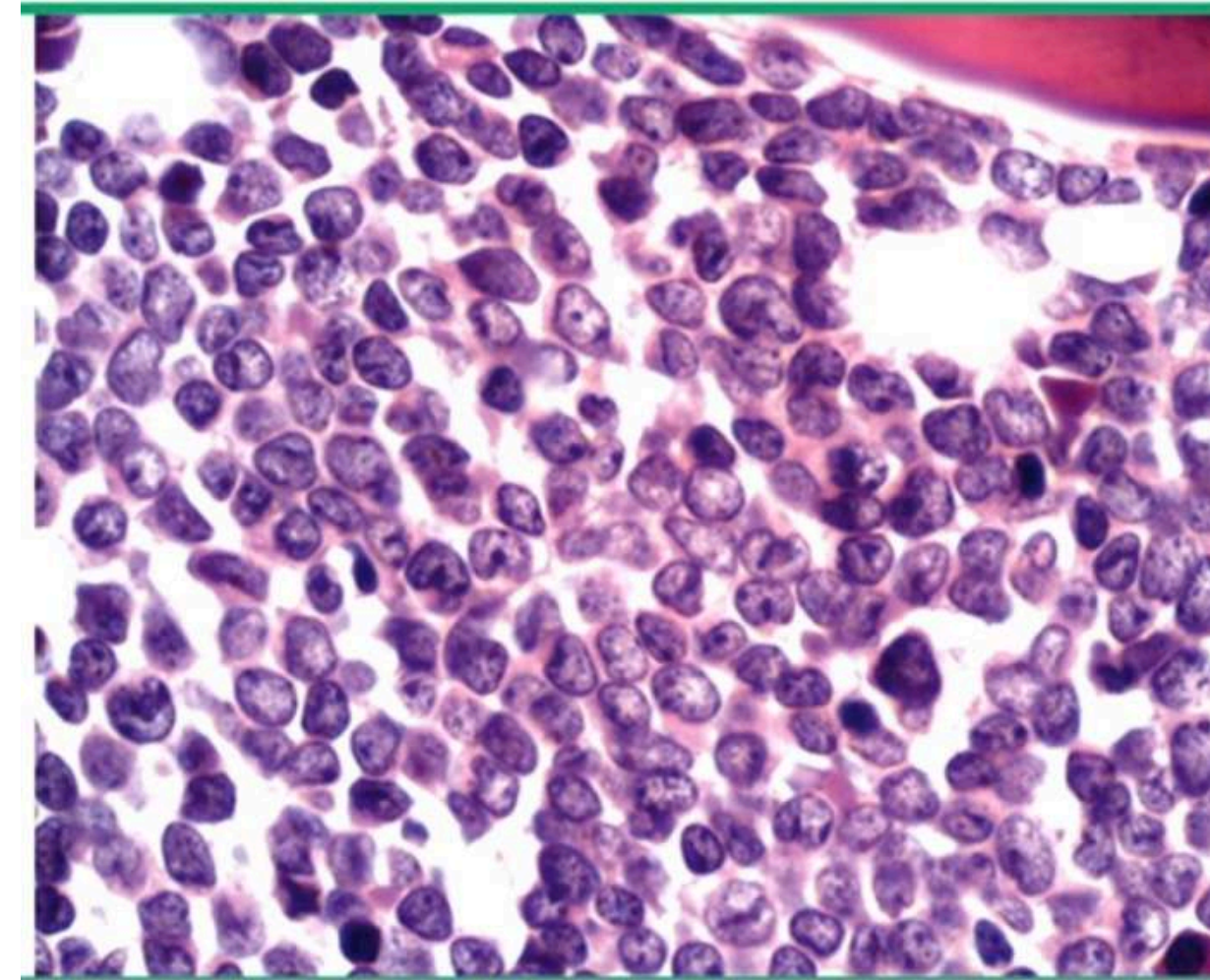
Peripheral blood smear of acute lymphoblastic leukemia



Peripheral blood smear shows small, uniform blast cells

Diagnostico

- También para esto necesitas estudios medulares.
- Biopsia y aspirado : 20%
- inmunofenotifo: CLASIFICACIÓN
- molecular y citogeneticca: PRONOSTICOP



Diagnostico

| Significado | Marcador |
|----------------------------|--|
| Linaje Mieloide | MPO, CD13, CD33, CDw65 |
| Linaje Mieloide Progenitor | CD34, CD117 |
| Linaje Monocitico | CD14, CD36, CD64 |
| Linaje Megacariocitico | CD41, CD61 |
| Linaje Eritroide | CD36, CD235a (Glicoforina A) |
| Linaje Linfoide Progenitor | CD10, HLA-DR, TdT |
| Linaje B Temprano | CD10, CD21 |
| Linaje B Tardío | CD5*, CD19, CD20, CD22, CD 79a, PAX5, SmIg |
| Linaje T | CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 |
| Linaje NK | CD56 |

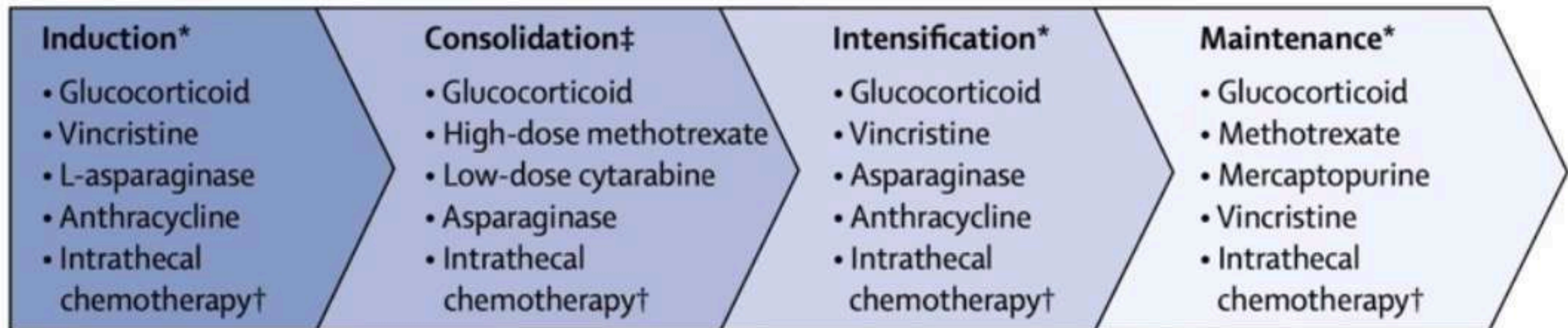
Tratamiento

TERAPIA DE SOPORTE

- **Síndromático**
 - Antieméticos
- **Soporte trasfusional**
 - Hb < 7
 - PLQ < 10.000
- **Profilaxis complicaciones**
 - Infecciones / Neutropenia
 - Azol + Antifungico
 - GM-CSF
 - Lisis tumoral
 - Hidratación
 - Alopurinol
 - Rasburicasa
 - Leucostasis:
 - Inducción
 - Hidroxiurea
 - Leucoferesis

Tratamiento

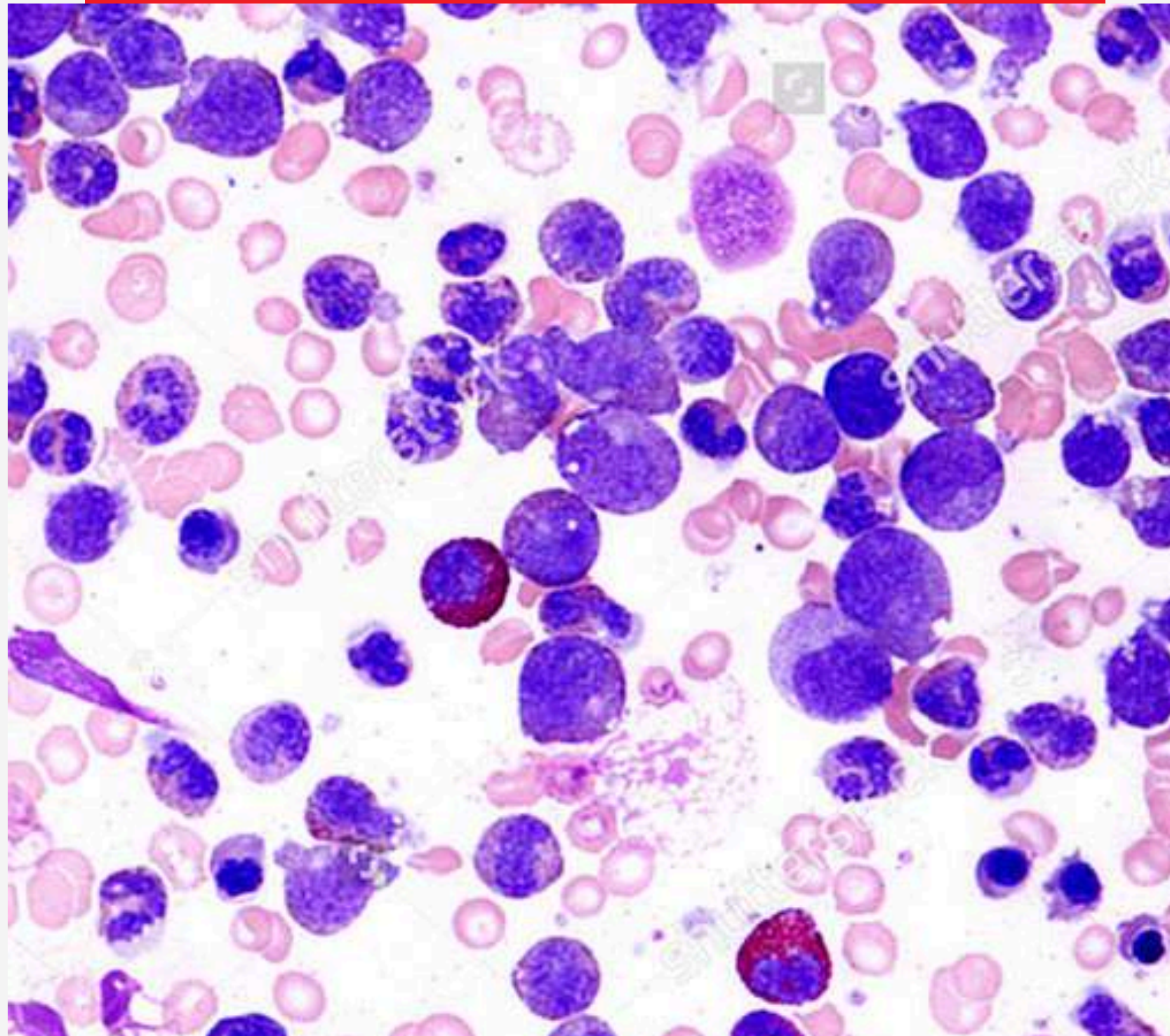
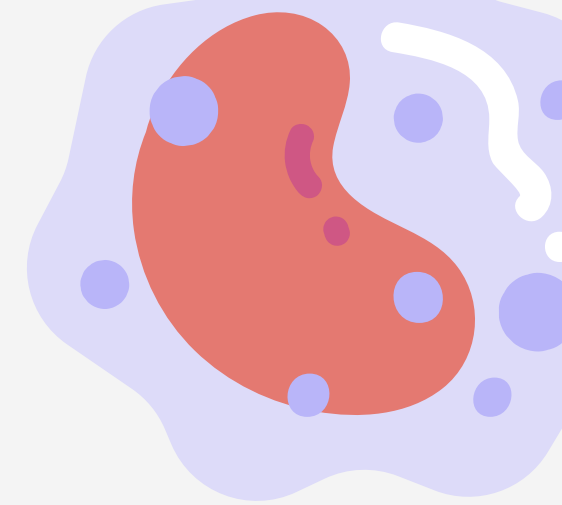
| Grupo de Riesgo | Terapia Recomendada |
|-----------------|------------------------------------|
| Bajo | Esquema Convencional |
| Promedio | Esquema Intensificado |
| Alto | Esquema Intensificado + Trasplante |
| Muy Alto | Esquema Intensificado + Trasplante |
| Con BCR/ABL | Inducción + ITK + Trasplante |



The background of the image is a microscopic view of numerous lymphocytes, stained with a purple dye. The cells are densely packed and show characteristic features such as large, round nuclei and thin rims of cytoplasm. The overall color palette is a range of purples, from light lavender to deep magenta.

**LEUCEMIA
LINFOCÍTICA
CRÓNICA**

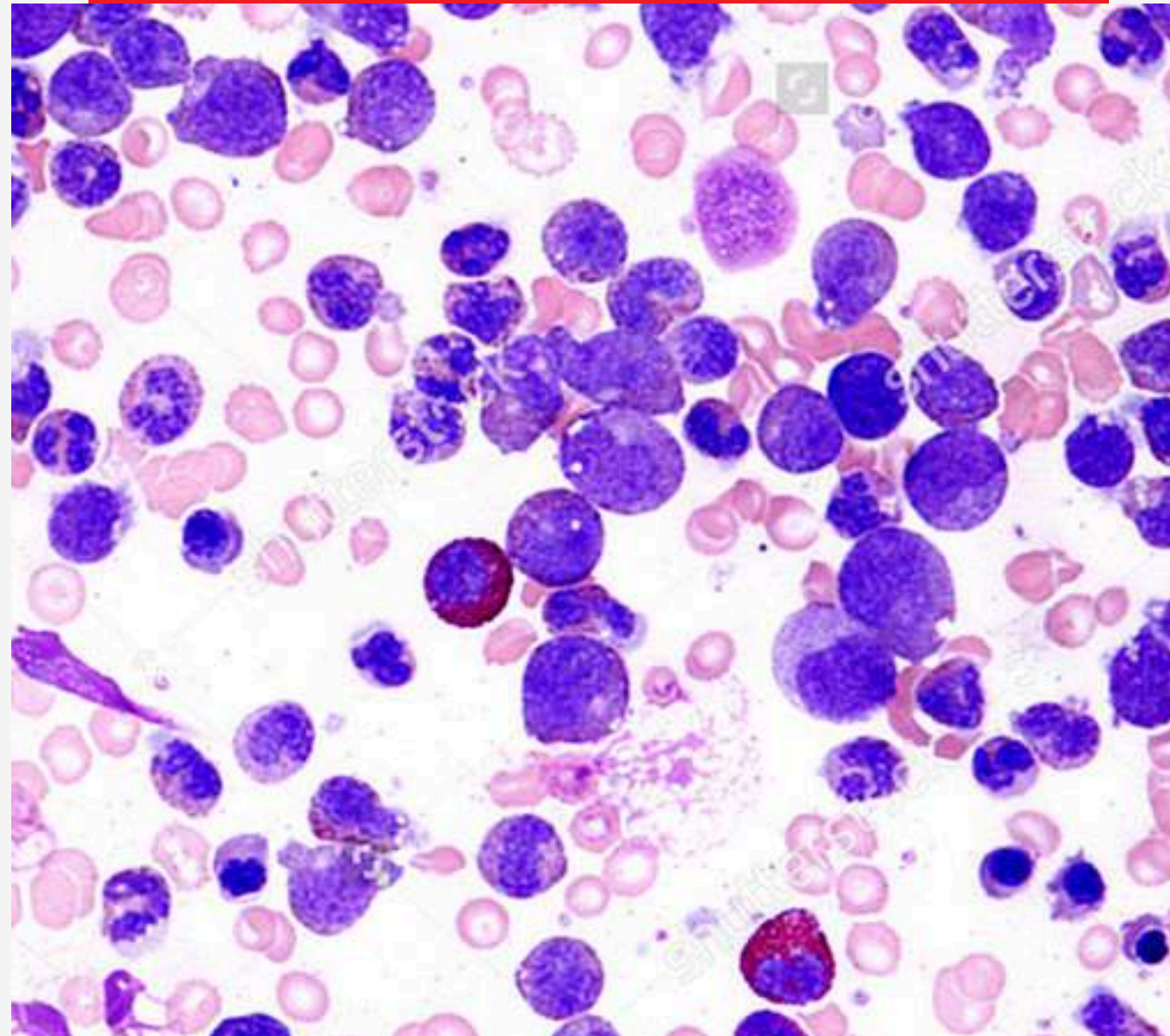
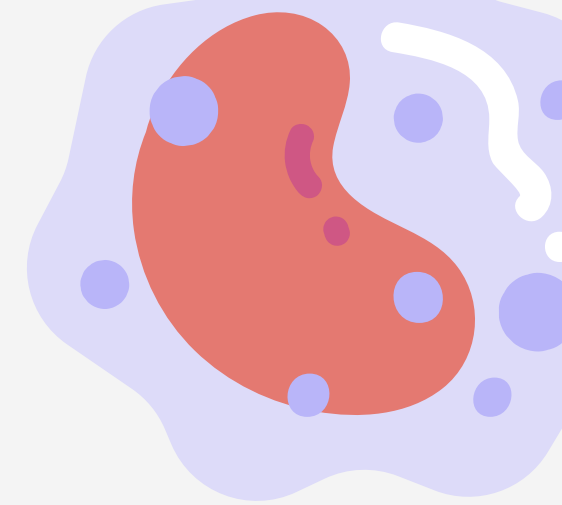
Definiciones



Leucemia linfocítica crónica

La **LLC** es una enfermedad homogénea de los linfocitos B mínimamente autorrenovadas, inmaduras, no inmunocompetentes, las cuales se acumulan debido a mecanismos apoptóticos deficientes. Tienen una infiltración progresiva en la médula ósea y los tejidos linfáticos.

Etiología



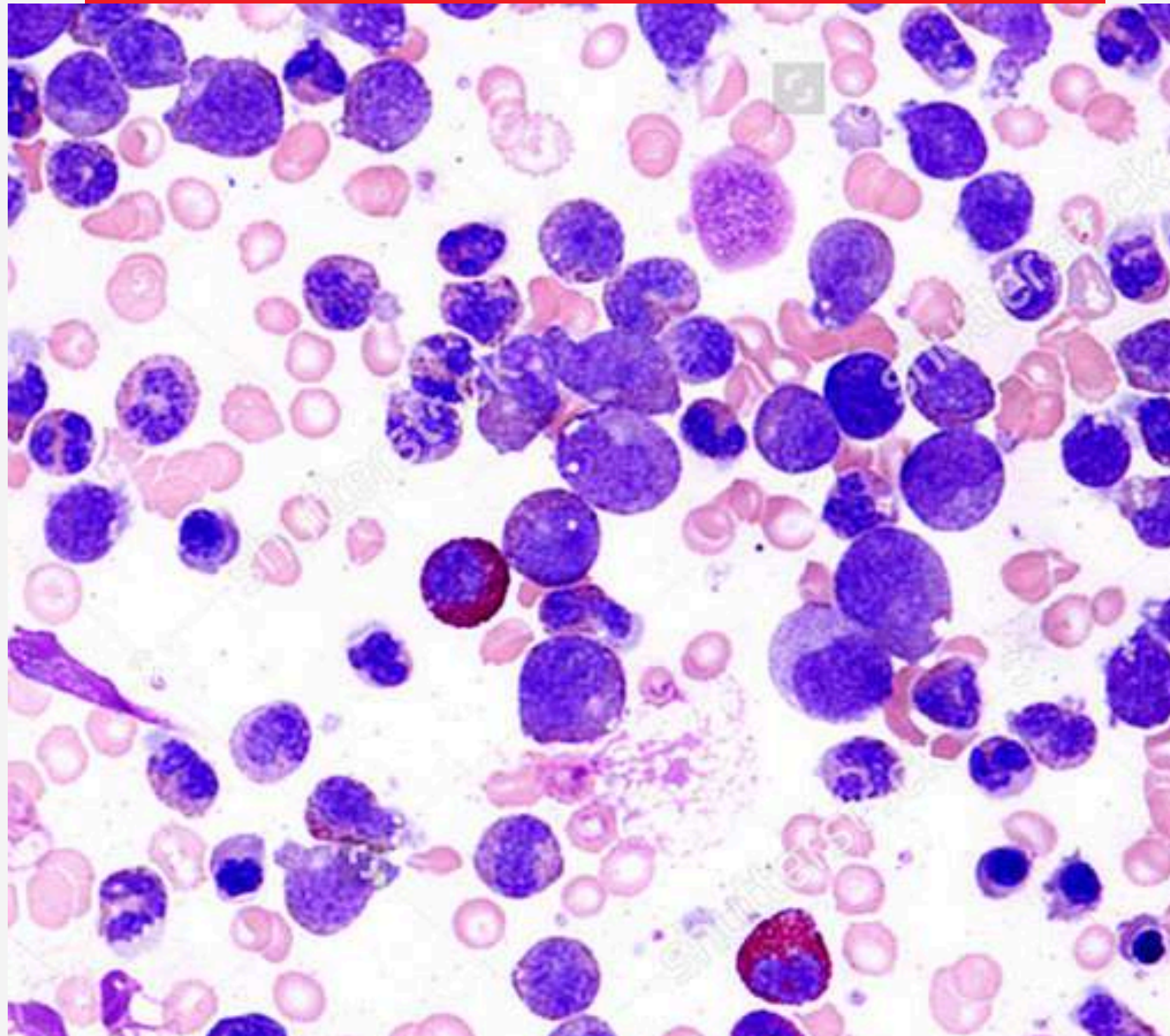
Leucemia linfocítica crónica

Es desconocida, aunque la prevalencia es mayor en individuos en contacto con algunos herbicidas (agente naranja) y el componente genético.

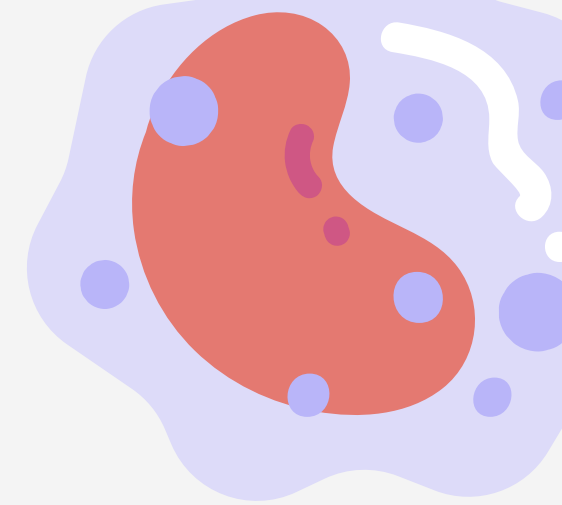
La alteración genética más frecuente es la delección 13q, asociada a un mejor pronóstico.

El descubrimiento de delección del cromosoma 17p y 11q es un indicador de mal pronóstico

Fisiopatología

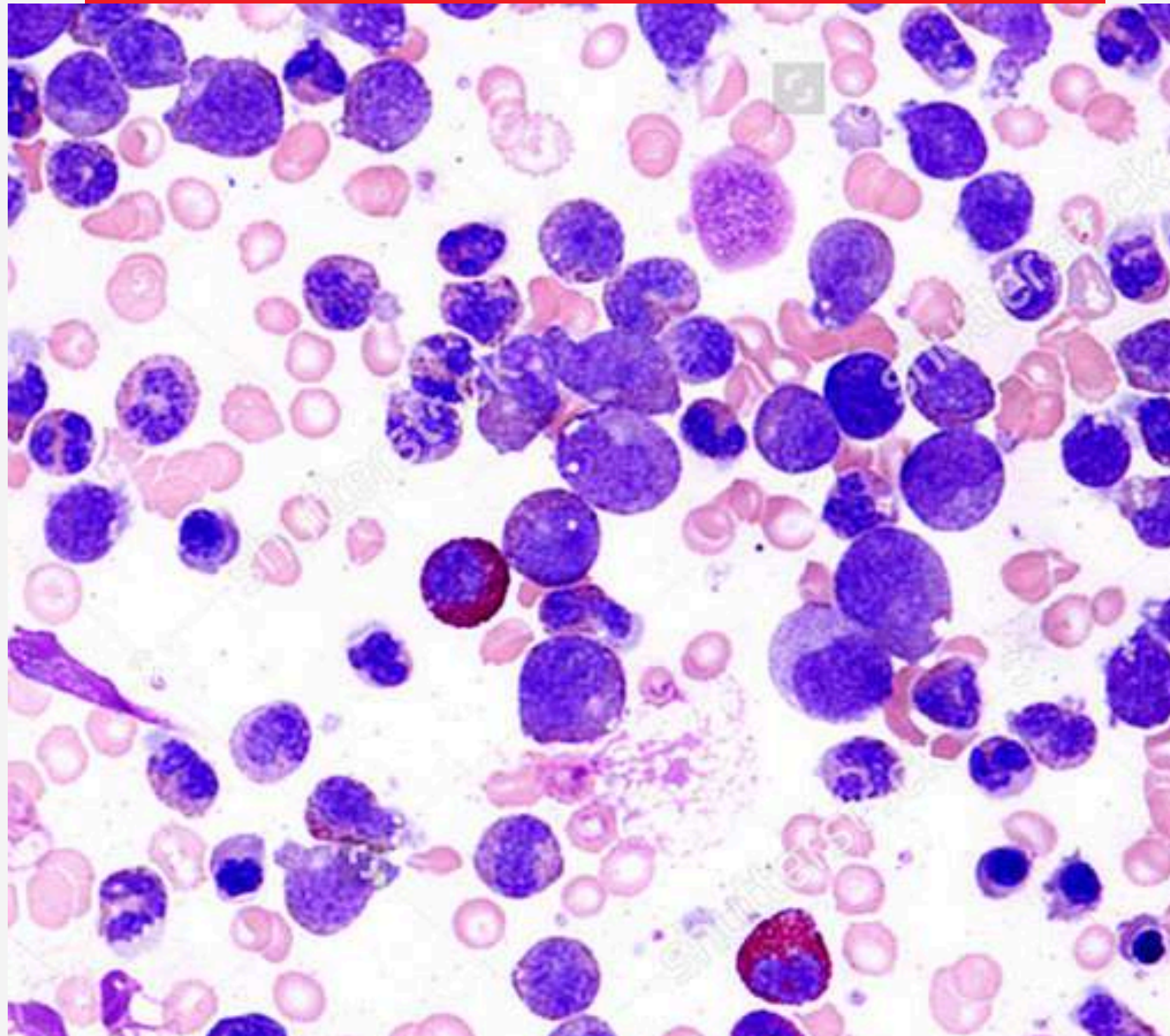


Leucemia linfocítica crónica

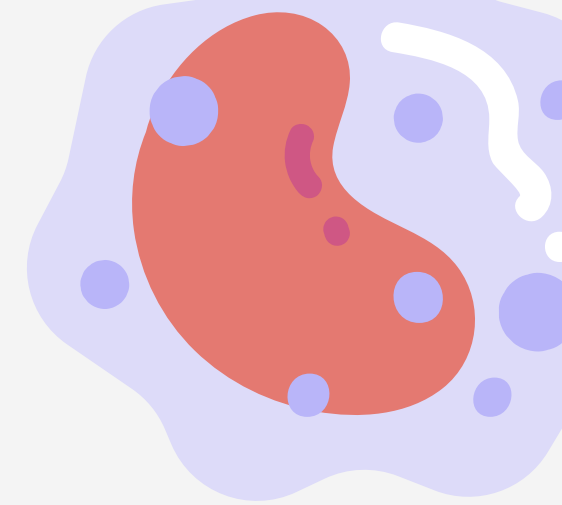


- Pérdida de dos micro-ARN (miR-15a y miR-16-1). Asociada a del13q.
- El mecanismo de sobreexpresión del gen BCL2 es una delección cromosómica que causa la pérdida de genes que codifican unos micro-ARN que son reguladores negativos de BCL2.

Fisiopatología

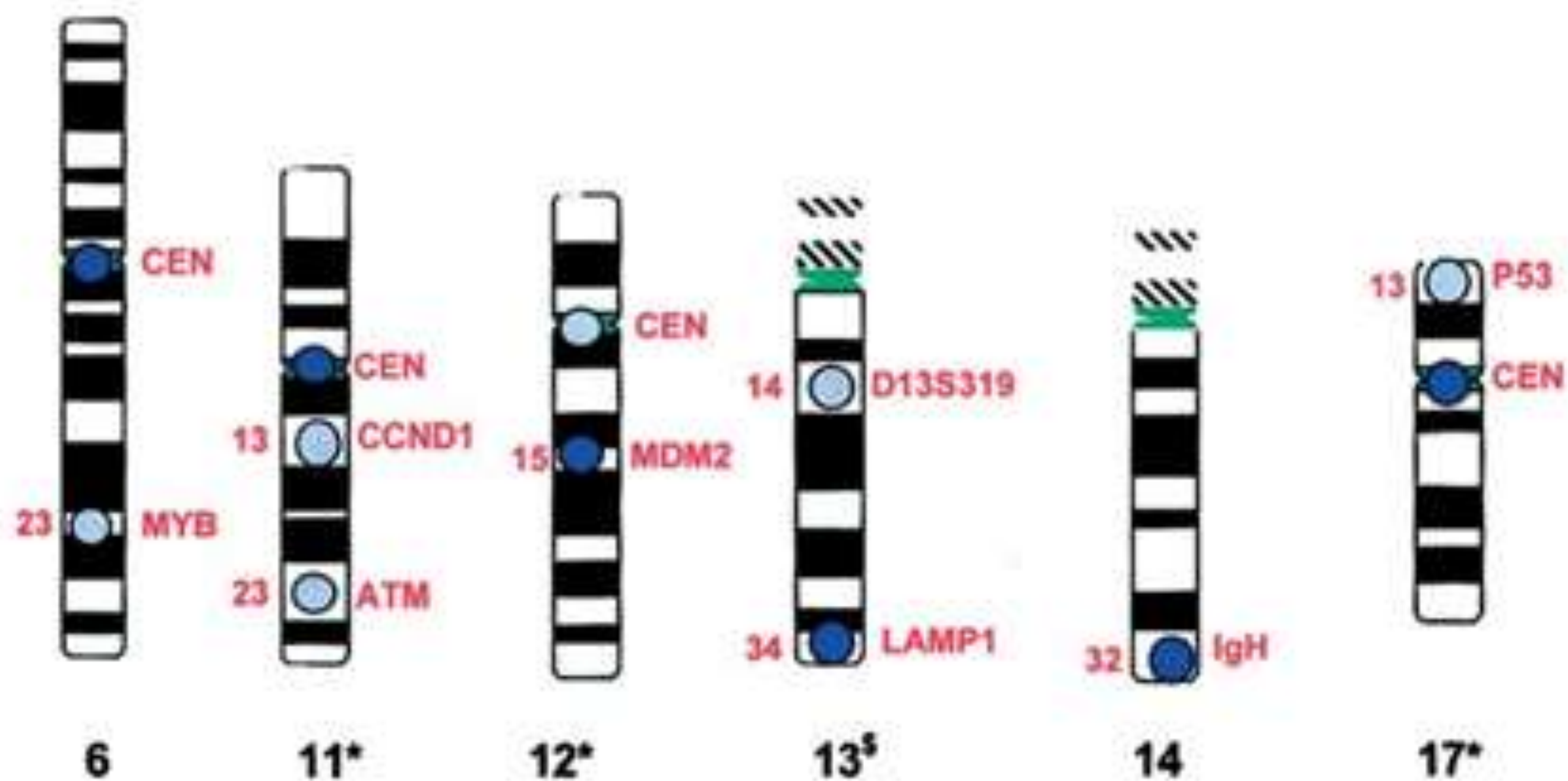


Leucemia linfocítica crónica

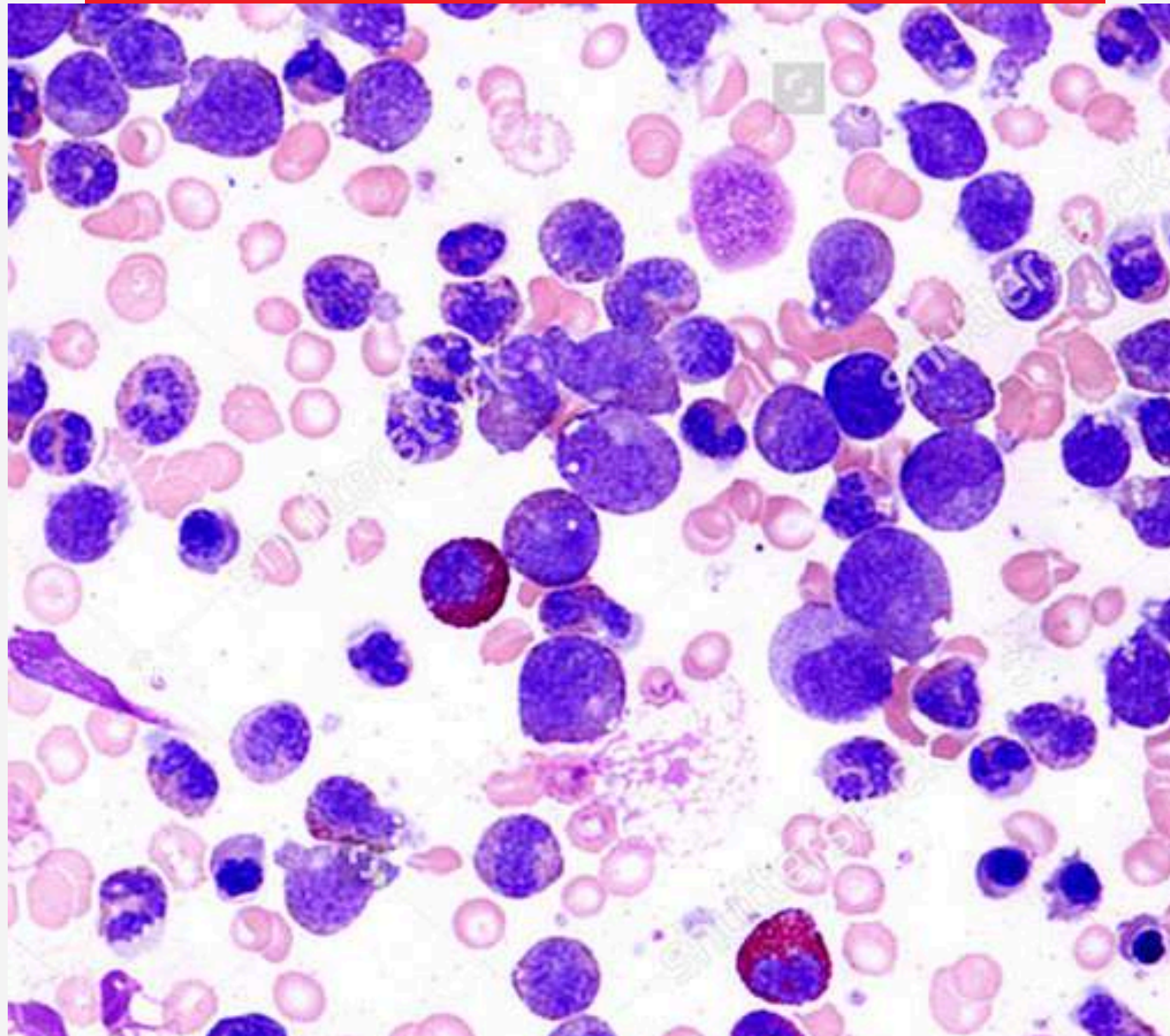


- La delección 17p, que afecta al gen TP53, regula la apoptosis, relaciona con la progresión de la enfermedad y con un pronostico adverso de la misma.
- Presencia de hipoinmunoglobunemia por la expresión anómala de Ig por LB, esas Ig defectuosas afectan a los eritrocitos y a plaquetas (anemia y trombocitopenia).
- Otra causa de anemia y tromobocitopenia puede ser la proliferación masiva de LB en MO.

Anomalías en los cromosomas y genes implicados en la LLC



Epidemiología



Leucemia linfocítica crónica



- La LLC representa aproximadamente una cuarta parte de los nuevos casos de leucemia.
- Es la forma más frecuente de leucemia en los adultos en el occidente.
- El riesgo promedio que tiene una persona de padecer CLL durante su vida es de aproximadamente **1 en 175** (0.57%)
- Más riesgo en **hombres**
- La edad media en el momento del diagnóstico es de aproximadamente **70 años**.
- Etnia blanca

Signos y Síntomas

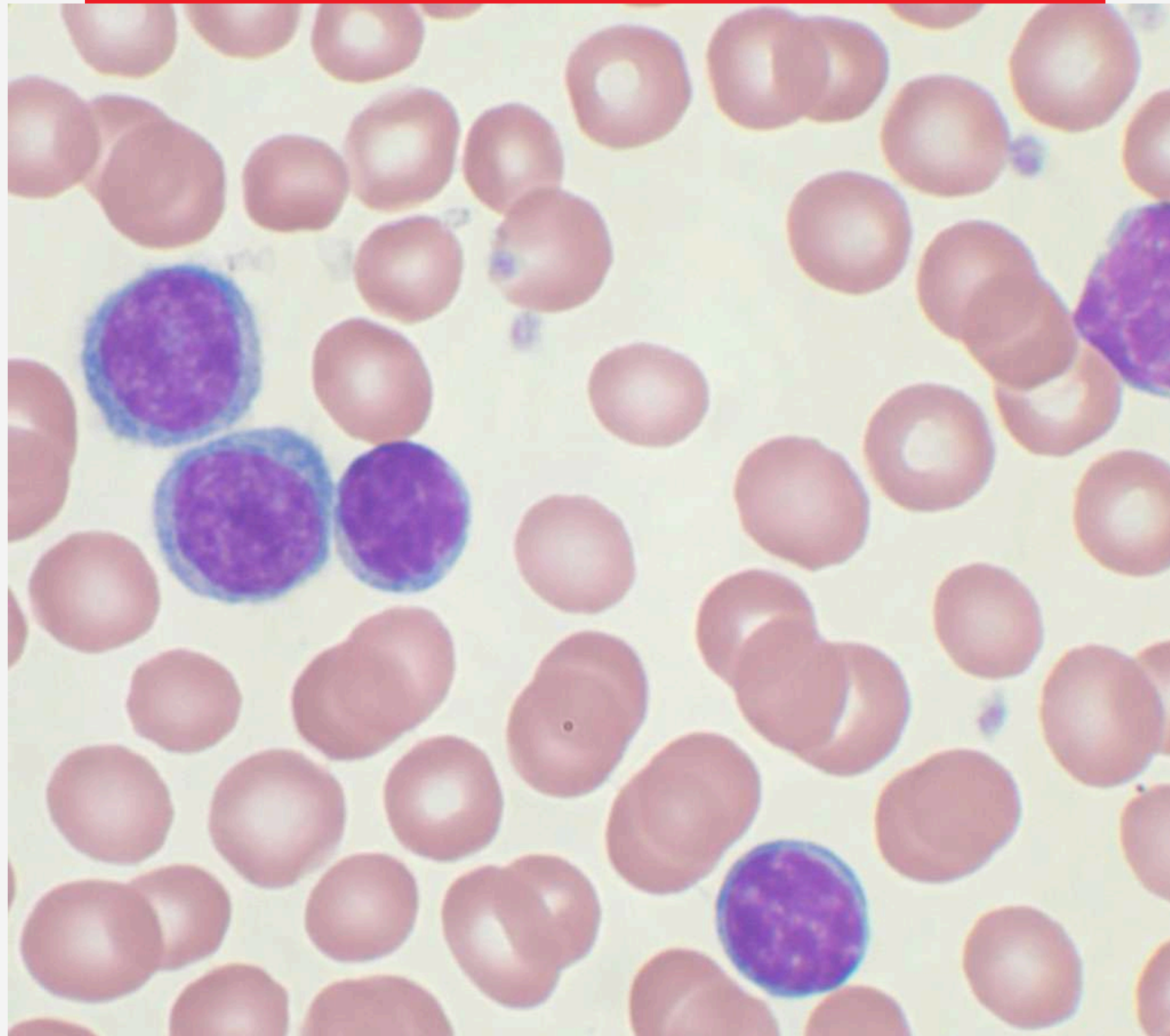


LLC FORMA POCO ACTIVA

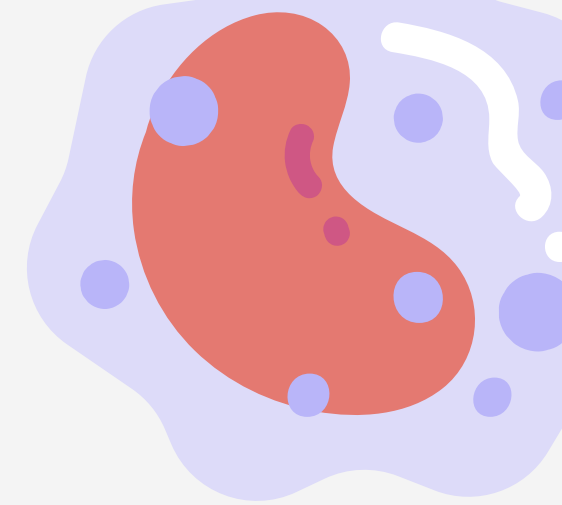


- Los pacientes con la forma poco activa de LLC son **asintomáticos** al momento del diagnóstico.
- Los **ganglios linfáticos aumentan de tamaño** de forma gradual y otros ganglios resultan afectados, a veces en zonas como:
 - Cuero cabelludo
 - Órbitas
 - Faringe
 - Pleura
 - Tubo digestivo
 - Hígado
 - Próstata
 - Gónadas

Signos y Síntomas

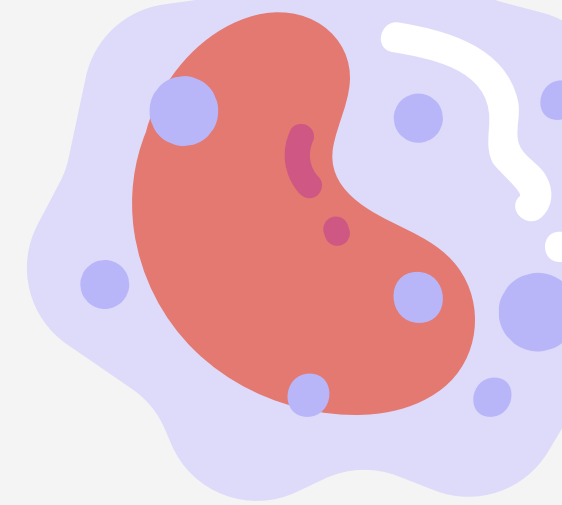


LLC FORMA AGRESIVA



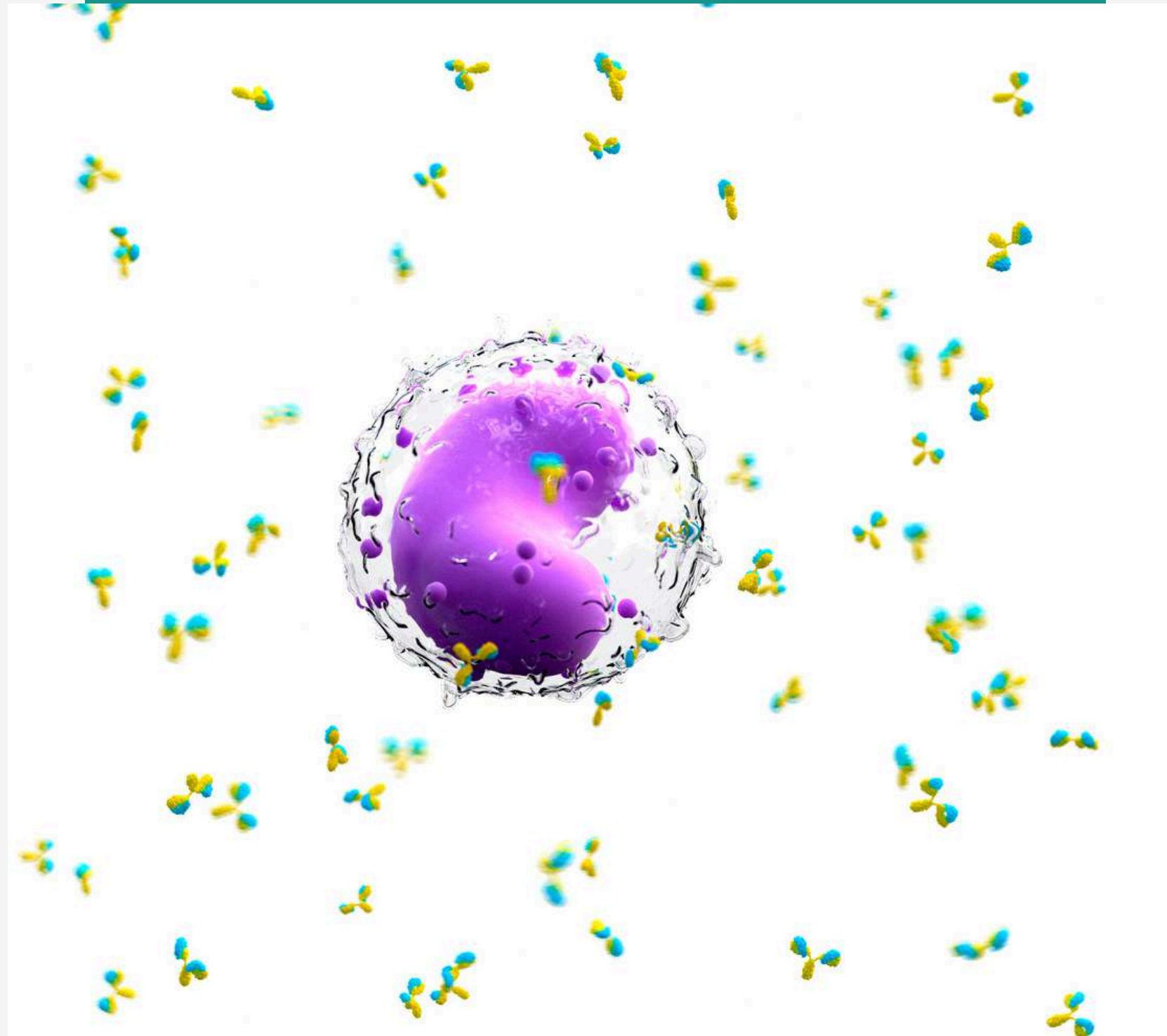
- Las personas con la forma agresiva sufren una secuencia más rápida de deterioro clínico, caracterizada por:
 - Aumento de linfadenopatías
 - Hepatoesplenomegalia (25-55%)
 - Diaforesis nocturna
 - Fiebre sostenida-Pel Ebstein
 - Dolor abdominal
 - Adelgazamiento
 - Fatiga (ECOG >2)
 - Anemia hemolítica
 - Trombocitopenia inmune
- Además de un aumento rápido de linfocitos

Hipogammaglobulinemia

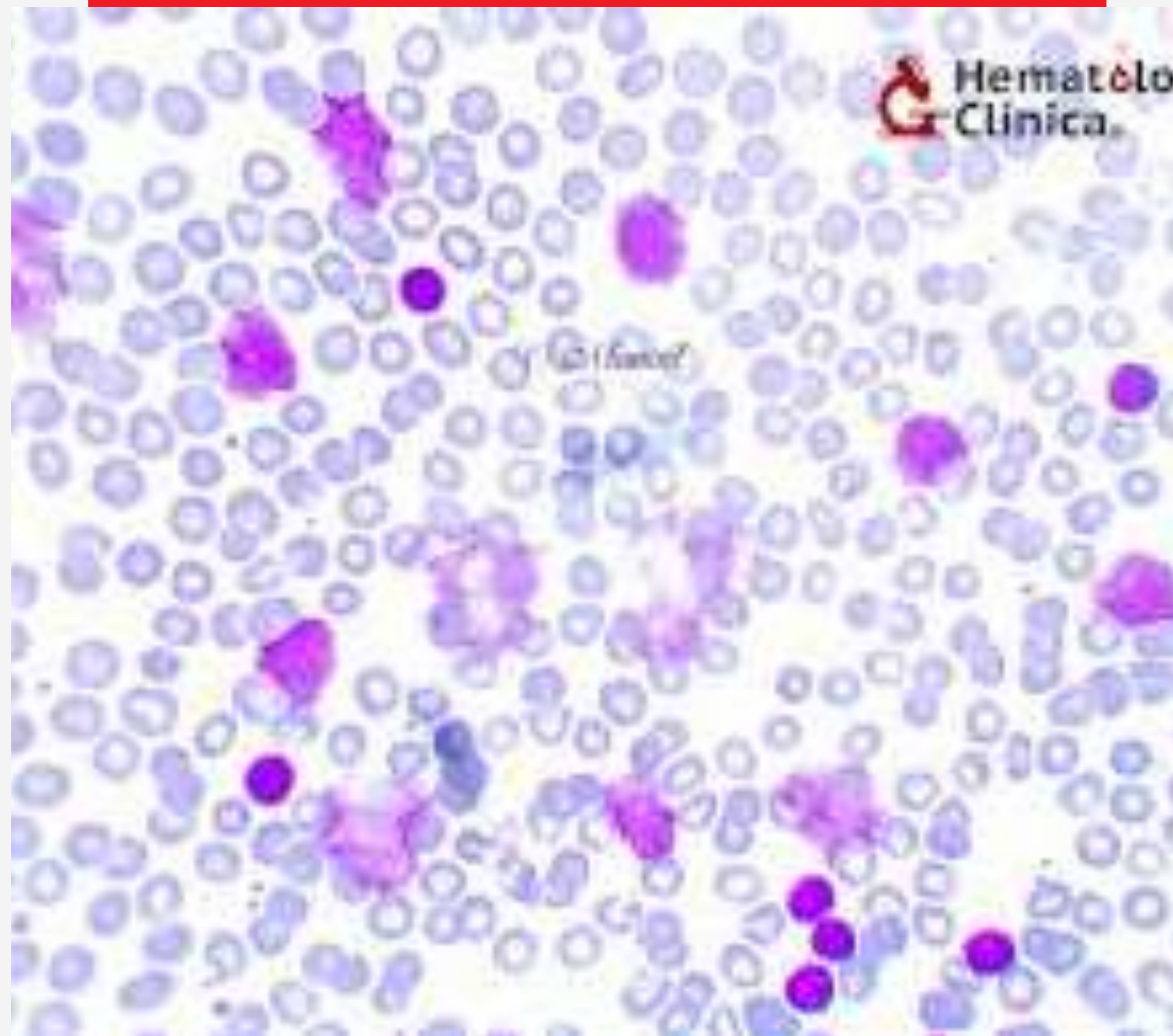
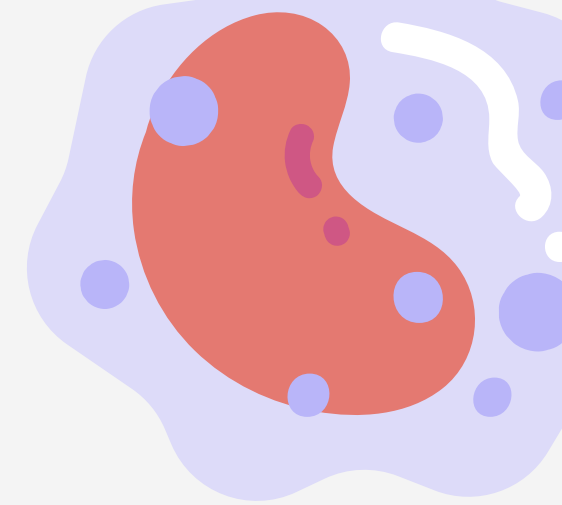


LLC AVANZADA

- Es frecuente en personas con la enfermedad avanzada
- Hay un incremento en la susceptibilidad a infecciones, refleja **incapacidad del cuerpo para producir anticuerpos específicos** y la activación anómala del complemento, microorganismos como:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Haemophilus influenzae*



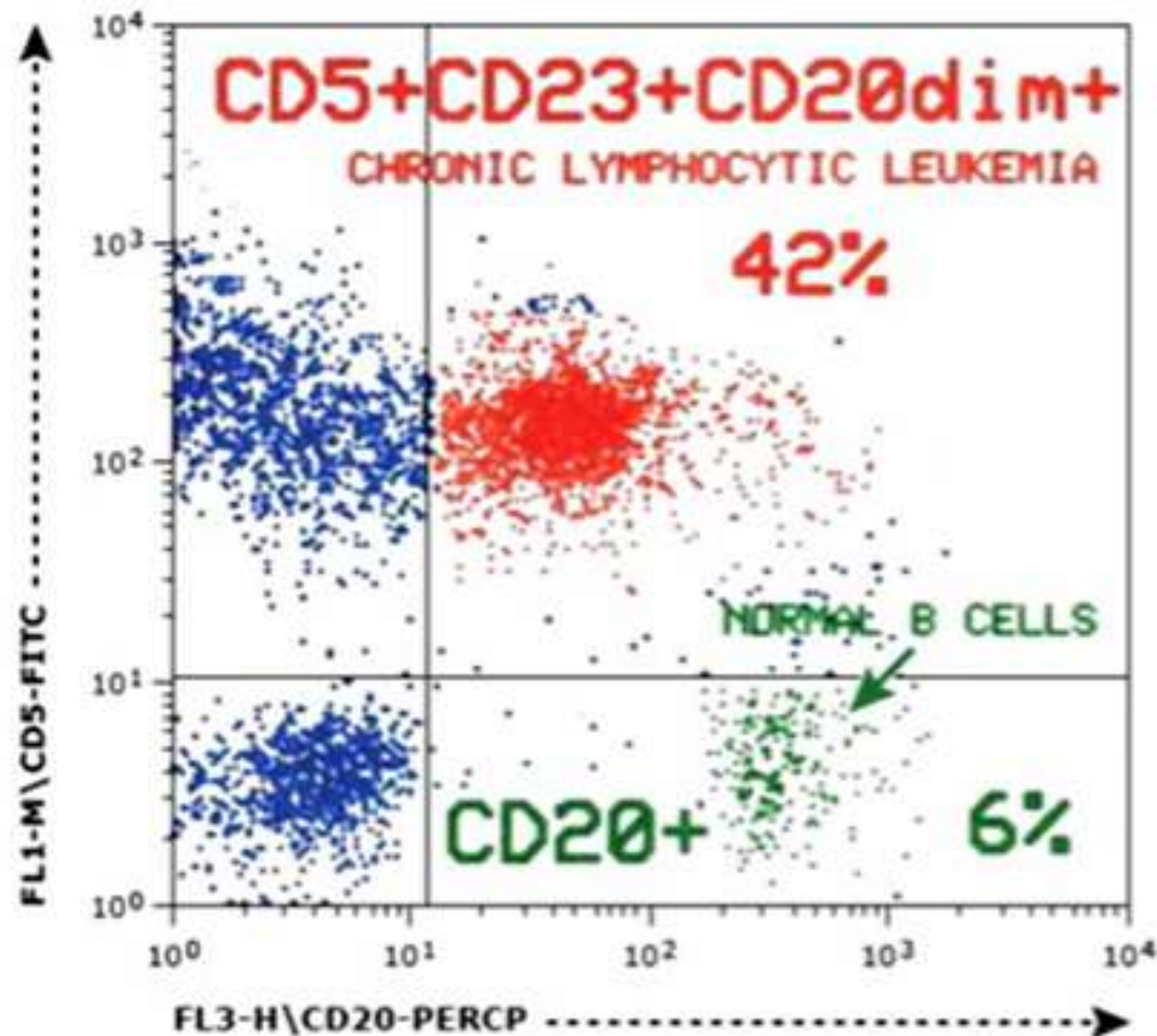
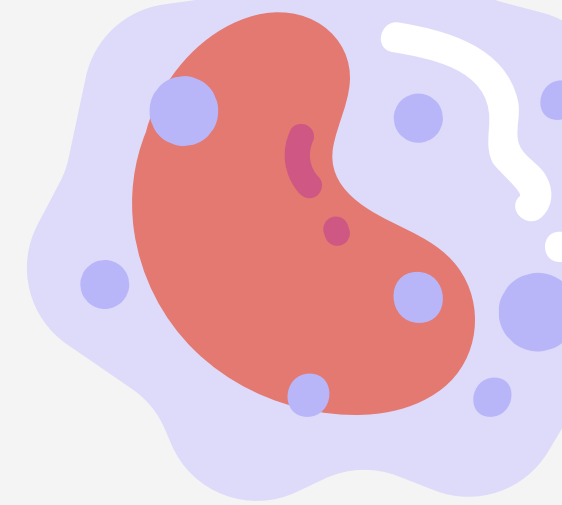
Laboratorios



El factor distintivo de la leucemia linfocítica crónica es la **linfocitosis aislada** (se detecta en un **hemograma completo**).

- **Umbral para linfocitosis clonal:**
 - **>5.000**
 - 30-60% >100.000
(hiperleucocitosis)
 - Anemia normocítica
 - Hematocrito y plaquetas:
normales
- Frotis de sangre periférica

Otras pruebas diagnósticas



- Estudios citocinéticos.
 - **Delección** del cromosoma **17p, 11q**
 - **13q** es un indicador de mal pronóstico.
- Clonalidad en sangre periférica (>5.000)
- Biopsia (presencia abundante de linfocitos diferenciados)
- Citometría de flujo (expresión de marcadores de linfocitos B)

Clasificación del estado activo de la enfermedad

No se observa anemia ni trombocitopenia:

- **Estadio A:** <2 órganos afectados
- **Estadio B:** >3 órganos afectados

Se observa anemia y trombocitopenia

- **Estadio C:** daño en médula ósea

Binet staging system for chronic lymphocytic leukemia

| Stage | Description |
|-------|---|
| A | Two or less lymphoid bearing areas enlarged* |
| B | Three or more lymphoid bearing areas enlarged* |
| C | Presence of anemia (hemoglobin <10 g/dL) or thrombocytopenia (platelet count <100,000/microL) |

* Five lymphoid bearing areas are possible: cervical, axillary, inguino-femoral, spleen, and liver.

Clasificación del estado activo de la enfermedad

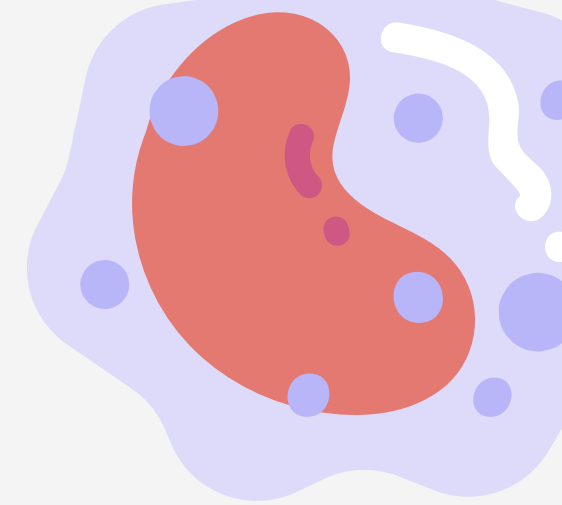
- **Etapa 0: Linfocitosis, sin más**
- **Etapa 1:** Linfocitosis + adenopatía
- **Etapa 2:** Linfocitosis+ hepatoesplenomegalia con o sin linfadenopatía
- **Etapa 3:** Linfocitosis+ afectación de M. O. vista por anemia
- **Etapa 4:** Trombocitopenia

Modified Rai clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia

| Risk | Stage | Description |
|--------------|-------|--|
| Low | 0 | Lymphocytosis in blood or bone marrow |
| Intermediate | I | Lymphocytosis + enlarged lymph nodes |
| | II | Lymphocytosis + enlarged liver or spleen with or without lymphadenopathy |
| High | III | Lymphocytosis + anemia (Hgb <11 g/dL) with or without enlarged liver, spleen, or lymph nodes |
| | IV | Lymphocytosis + thrombocytopenia (platelet count <100,000/microL) with or without anemia or enlarged liver, spleen, or lymph nodes |

Tratamiento

Casi siempre depende de la presencia de indicadores pronósticos.

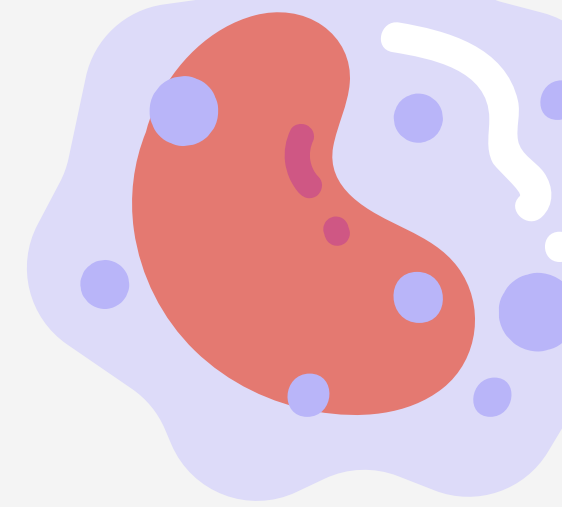


LLC FORMA DE BAJO RIESGO

- No requieren tratamiento específico durante muchos años
- Con el tiempo mueren por causas aparentemente sin relación alguna
- Los pacientes pueden llevar una vida normal durante muchos años

«OBSERVACIÓN»

Tratamiento

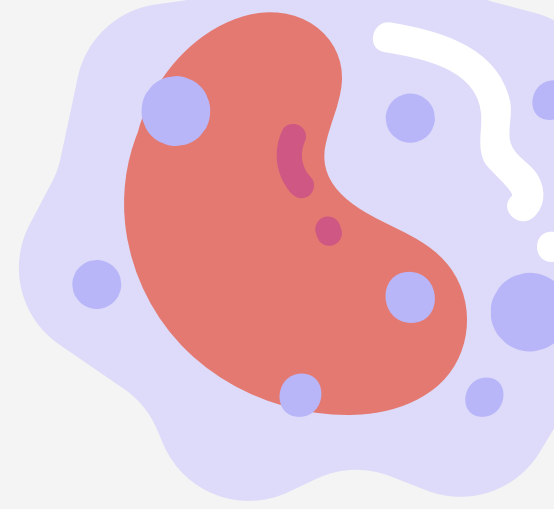


LLC RIESGO INTERMEDIO

- Una gran mayoría pueden permanecer estables durante muchos años
- Otras pueden padecer complicaciones y requerir tratamiento en unos cuantos meses.



Tratamiento



LLC RIESGO ALTO

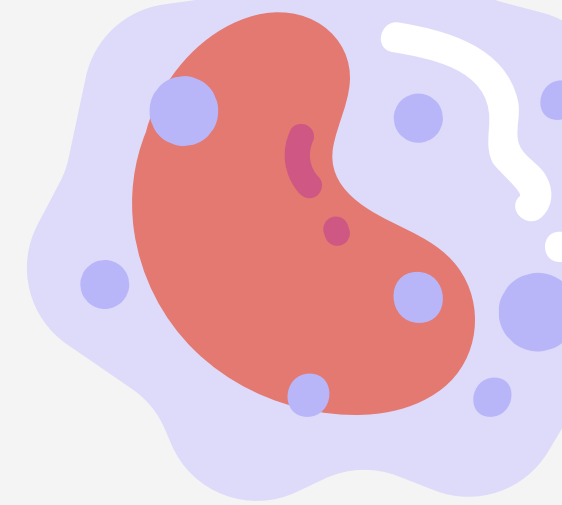
- La mayoría de los pacientes requieren tratamiento al momento del diagnóstico.
- Algunos pacientes tienen una supervivencia de 2 a 3 años.

Algunas complicaciones como la **anemia hemolítica autoinmunitaria** o la **trombocitopenia**, pueden necesitar tratamiento con:

- Corticoides
- Esplenectomía



Tratamiento



LLC EN PERSONAS JÓVENES CON UNA ENFERMEDAD AGRESIVA

- Un tratamiento optativo es el **trasplante de células madre depresor o no mielodepresor**.
 - **TNM:** El objetivo es suprimir la médula, destruir las células leucémicas, mediante los linfocitos del donador (*injerto contra leucemia*) y la recuperación de las células del donante.



Tratamiento

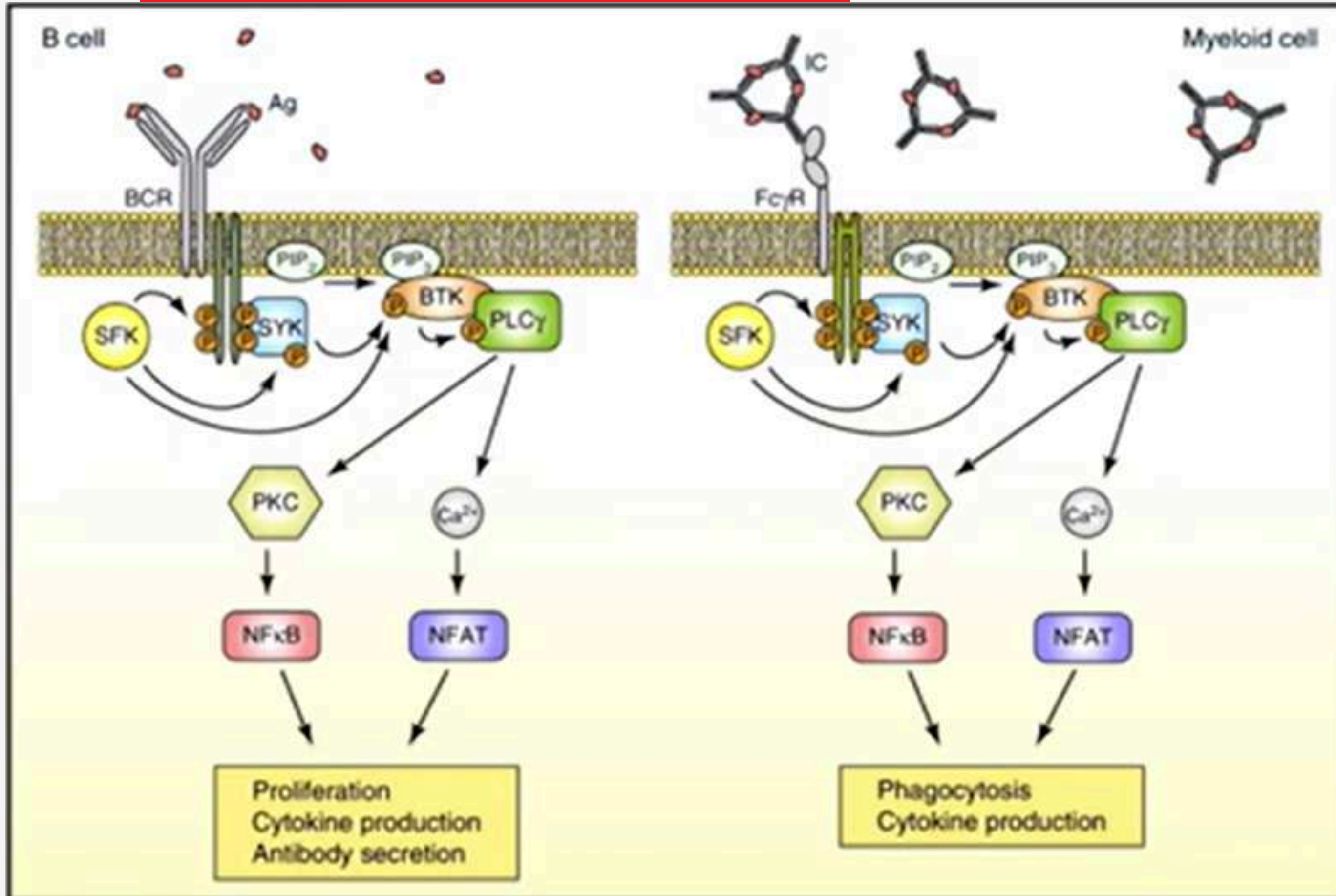
CLL first line treatment (updated June 2019)

| Stage | del(17p) or p53mut | Fitness | IGVH | Therapy |
|---|---|------------|------------|---|
| Binet A-B, Rai 0-II, inactive disease | Irrelevant | Irrelevant | Irrelevant | None |
| Active disease or Binet C or Rai III-IV | Yes | Irrelevant | Irrelevant | Ibrutinib or Venetoclax + Obinutuzumab or Idelalisib + Rituximab (if contraindications for ibrutinib)* |
| | No | Go go | M | FCR (BR above 65 years) or ibrutinib* |
| | | | U | Ibrutinib or FCR (BR above 65 years)* |
| | | Slow go | M | Venetoclax + Obinutuzumab or Chlorambucil + Obinutuzumab or Ibrutinib* |
| U | Venetoclax + Obinutuzumab or Ibrutinib or Chlorambucil + Obinutuzumab* | | | |

* Consider and discuss with patient: long-term vs fixed (6-12 m) duration therapy, lack of convincing evidence of overall survival differences, specific side effects of each therapeutic option (myelosuppression, infections, secondary malignancies for CIT; cardiac toxicity, bleeding and autoimmune disease for Ibru; TLS and infections for Ven-Obi; autoimmune disease (diarrhea)

Tratamiento

Ibrutinib?



BIBLIOGRAFIAS

01

Norris, T. L., Rupa Lalchandani Tuan, & Carol Mattson Porth. (2019). Porth Fisiopatología : alteraciones de la salud : conceptos básicos(10th ed.). L'hospitalet De Llobregat (Barcelona): Wolters Kluwer.

02

Signos y síntomas de la leucemia linfocítica aguda. (n.d.). American Cancer Society

03

Hallek, M. (2019). Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. American Journal of Hematology.

04

GRACIAS

