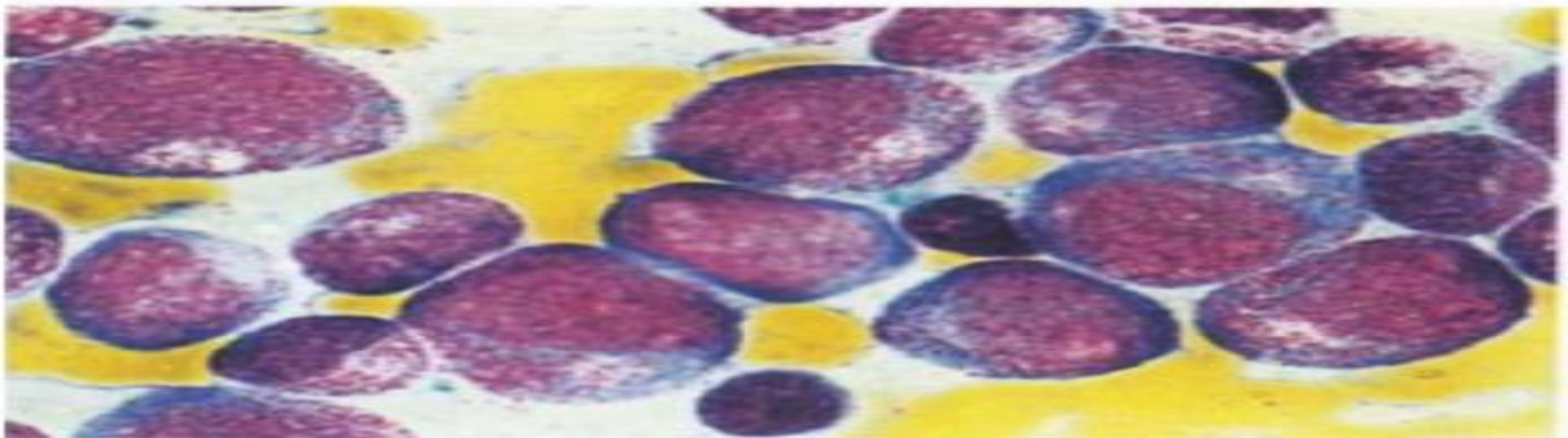
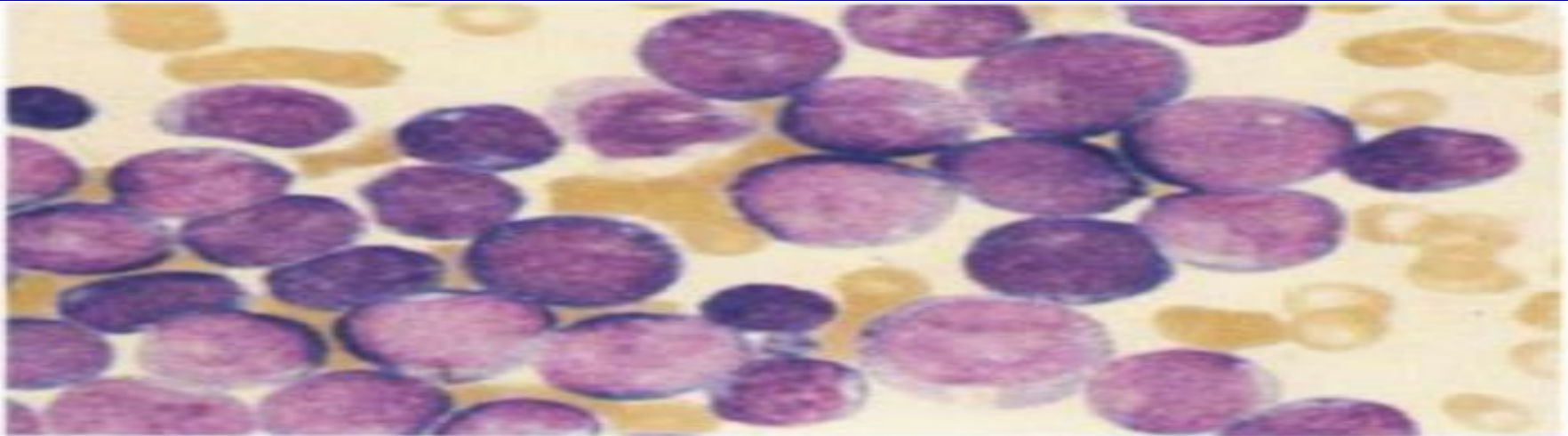




**Asignatura: Medicina Interna.
Tema: Leucemias.**

Sumario:

- Concepto, clasificación de las formas agudas: Linfoblásticas y no Linfoblástica. Cuadro clínico, enfoque diagnóstico, exámenes complementarios.
- Leucemias crónicas: Mieloide y Linfoide, cuadro clínico, diagnóstico y exámenes complementarios.



Leucemias Agudas.

- Las leucemias agudas son enfermedades de origen todavía no bien aclarado, que se caracterizan por una proliferación incontrolada de un clon de células inmaduras de la hematopoyesis (blastos).
- Que infiltran la médula ósea donde condicionan una supresión del crecimiento y la diferenciación de las células hematopoyéticas normales, e invaden la sangre periférica y otros *órganos*.

Clasificación de la Leucemia Aguda no linfoblástica o leucemia mieloblástica aguda.

Clasificación FAB ¹	Incidencia
M0: leucemia con diferenciación mínima	5%
M1: leucemia mieloblástica sin maduración	20%
M2: leucemia mieloblástica con maduración	30%
M3: leucemia promielocítica hipergranular	10%
M4: leucemia mielomonocítica	20%
M4Eo: variante: incremento en el número de eosinófilos anormales en la médula ósea	
M5: leucemia monocítica	10%
M6: eritroleucemia (enfermedad de DiGuglielmo)	4%
M7: leucemia megacarioblástica	1%

¹ ES Jaffe et al: *World Health Organization Classification of Tumors*. Lyon, IARC Press, 2001.

² El diagnóstico de AML se realiza sin importar el recuento de células clásticas.

³ JM Bennett et al: *Ann Intern Med* 103:620,1985.

LMA.

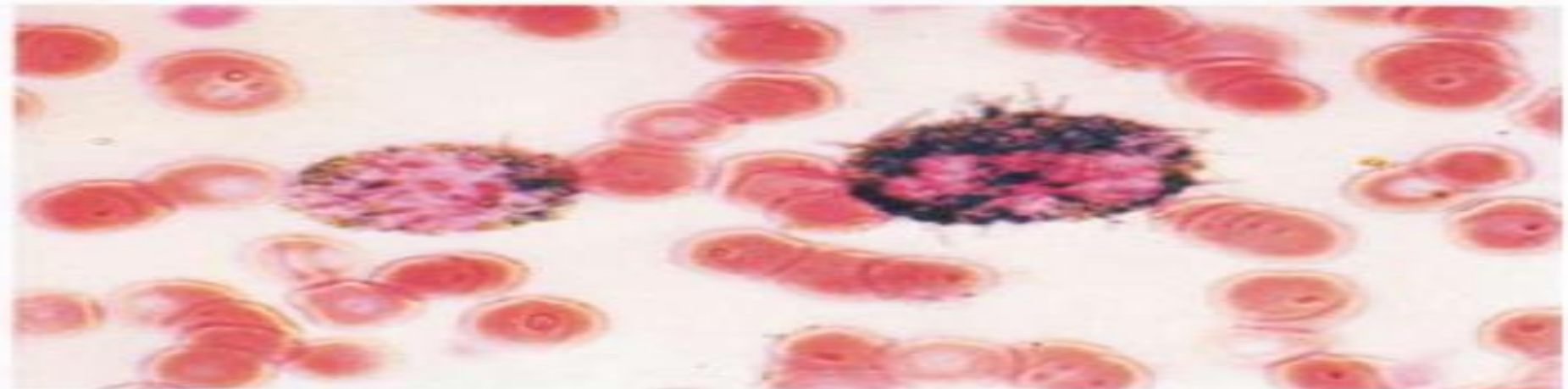
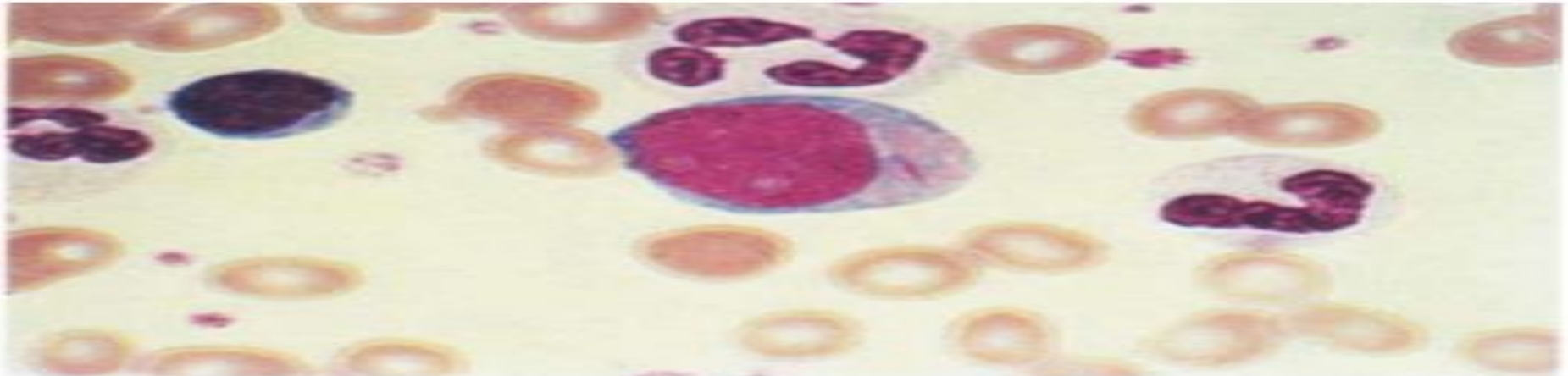
- Las leucemias mieloides agudas (LMA) son el resultado de la malignización de un precursor hematopoyético precoz, que provoca que esta célula de lugar a una progenie que no es capaz de diferenciarse.
- Este proceso continua proliferando de forma incontrolada, lo que trae como consecuencia la rápida acumulación de células mieloides inmaduras en la médula ósea.
- Estas células, llamadas **blastos**, progresivamente reemplazan al tejido hematopoyético normal, provocando una reducción en la producción de leucocitos, hematíes y plaquetas, y con el tiempo pasan al torrente circulatorio infiltrando el bazo, los ganglios, el hígado y otros órganos *vitales*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Cansancio más intenso (anemia).
- Sangrado excesivo o hemorragias en sitios poco frecuentes (trombocitopenia).
- Fiebre o infecciones repetidas (granulocitopenia).
- Cefalalgia, alteraciones visuales, trastornos neurológicos.
- Saciedad precoz (*esplenomegalia*).

Diagnóstico positivo de la LMA

- El diagnóstico de una leucemia mieloide aguda se basa en los resultados del medulograma y la biopsia de médula ósea que generalmente son hipercelulares, con la presencia de 20 a 100 % de células blásticas.



Diagnóstico diferencial

- El diagnóstico de LMA generalmente no es complicado pero en ocasiones es necesario descartar algunas enfermedades:
 1. Aplasia medular.
 2. Mielodisplasias.
 3. Infiltraciones de la médula ósea por *neoplasias*.

Leucemia linfoblástica aguda.

Clasificación:

- LLA-L1: Predominio de células pequeñas, más frecuentes en la infancia (85%).
- LLA-L2: Células grandes de tamaño heterogéneo más frecuente en adultos.
- LLA-L3: Células grandes de tamaño homogéneo, es el equivalente leucémico del Linfoma de *Burkitt*.

Diagnóstico de la LLA.

- Presencia de más de un 30% de linfoblastos en la médula ósea.
- En la gran mayoría de los casos el aspecto morfológico y la citoquímica (negatividad de la peroxidasa) suelen ser suficientes, debiéndose confirmarse y completarse mediante los estudios inmunofenotípicos y *citogenéticos*.

Leucemias crónicas: Mieloide y Linfoide, cuadro clínico, diagnóstico y exámenes complementarios.



LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)

- **Es un SMPc de naturaleza clonal.**
- **Con un cuadro clínico, biológico e histológico determinado por**
 - la existencia de una intensa proliferación de la serie granulocítica en la MO, la SP y otros órganos hematopoyéticos**
 - (fundamentalmente el bazo).**
- **Es el SMPc de mayor relevancia clínica por:**
 - **Su frecuencia y pronóstico.**
 - **Por el hecho de que en una proporción apreciable de los casos afecta a individuos *jóvenes*.**

Manifestaciones clínicas y de laboratorio principales.

- **Anemia**
- **Leucocitosis intensa (con todos los elementos madurativos de la granulopoyesis).**
- **Basofilia**
- **Trombocitosis**
- **Esplenomegalia**
- **Disminución de la fosfatasa alcalina granulocitaria (FAG).**
- **Anomalías cromosómicas en MO (cromosoma Filadelfia o Ph), cuya contrapartida molecular es el oncogén BCR/ABL [t (9/22)].**
- **Curso evolutivo *bifásico*.**

Diagnóstico



Cuadro clínico

- ❖ **Asintomático en el 50 % de los casos al diagnóstico**
- ❖ **El 85 % debutan en la fase crónica de la enfermedad.**

- **Astenia**
-
- **Fatiga**
- **Anorexia**
- **Pérdida de peso**
-
- **Febrícula**
- **Sudoración *nocturna***

Estado de hipermetabolismo



Aumento del recambio granulocitario

Cuadro clínico

- Molestias provocadas por la esplenomegalia (variable)
 - Dolor en el flanco izquierdo del abdomen.
 - Pesadez abdominal
 - Sensación de repleción pospandrial
 - Diarreas
 - Dolor agudo en hipocondrio izquierdo que atribuible a un infarto esplénico y a la periesplenitis
 - Hepatomegalia .
 - Hipersensibilidad esternal (especialmente en porciones *inferiores*).

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Sangre periférica

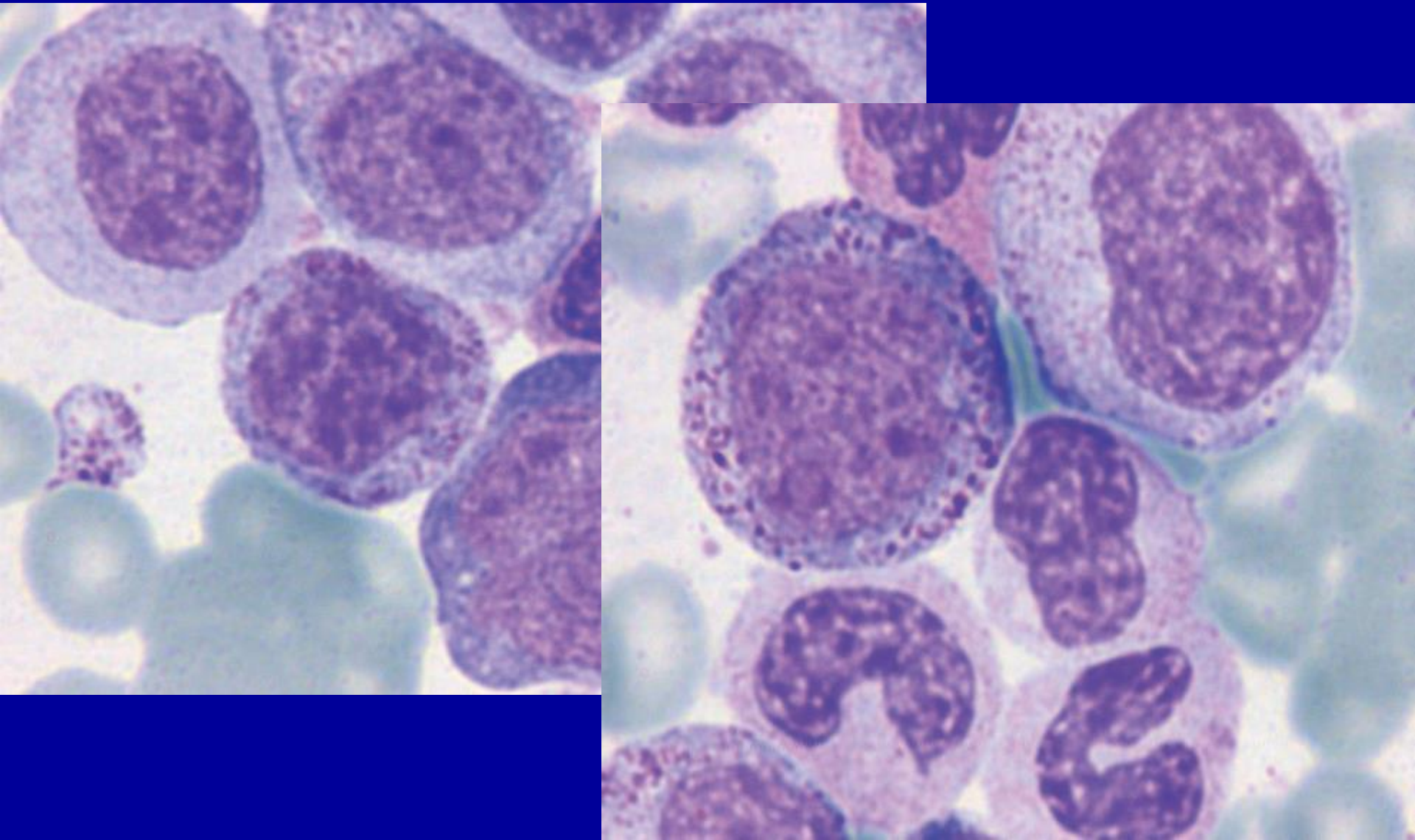
- **Hb y Hto: Anemia moderada.**
- **Conteo de leucos: Leucocitosis variable
(50 - 300 x10⁹/L)**

Dato más característico:

- **A expensa de granulocitos con todos los estadios de la típica granulopoyesis con predominio de formas maduras**
- **Lámina periférica: presencia de *anisopoiquilocitosis***

- **Conteo de plaquetas: normal o Trombocitosis (30- 40%)**
- **Dismorfia plaquetaria (trastorno de la función).
Explica la tendencia a la hemorragia.**
- ❖ **Disminución FAG.(de gran valor *diagnóstico*).**

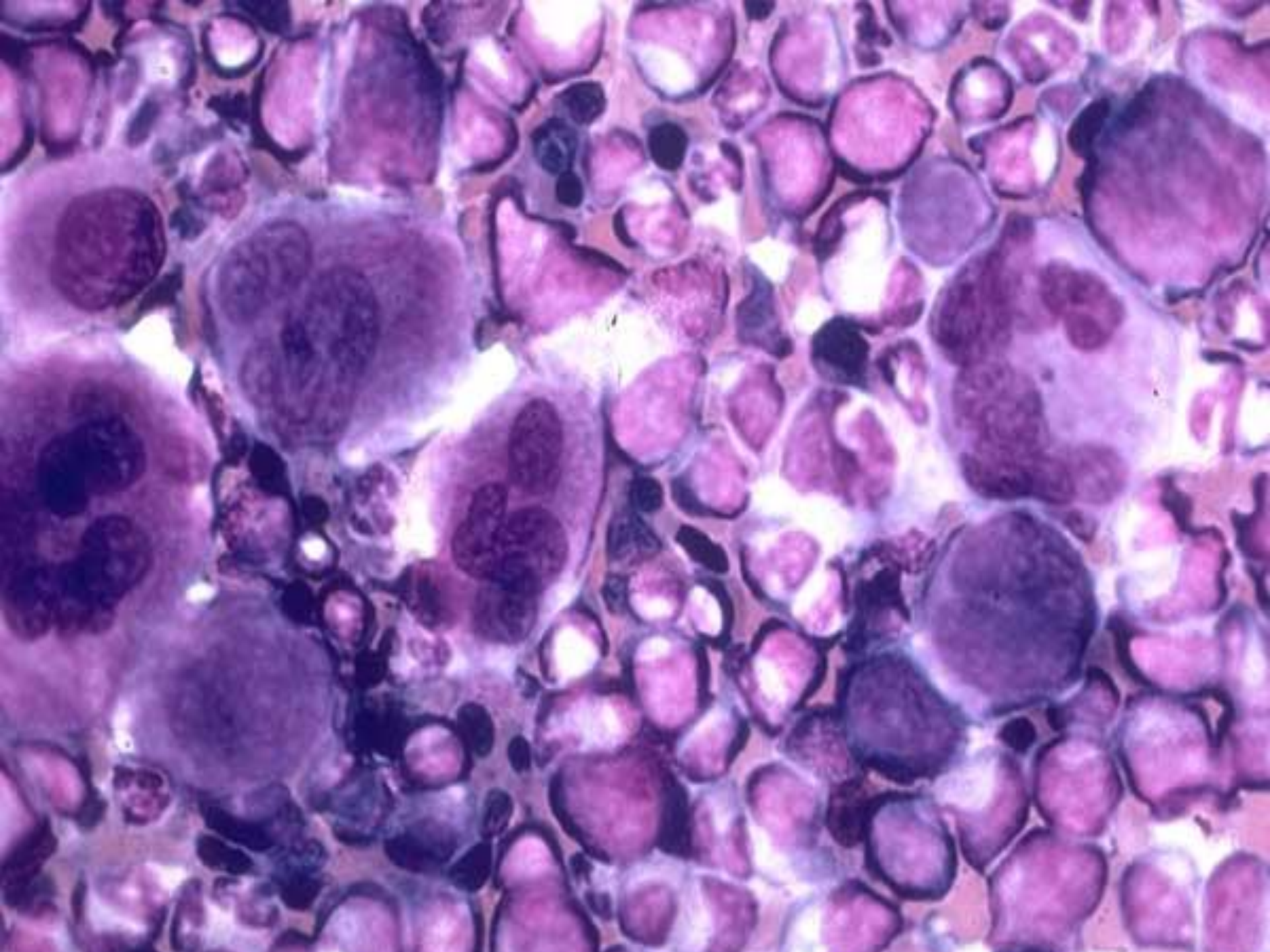
Medula Ósea



- **Hipercelular a expensa de hiperplasia de serie granulocítica**
- **Grasa medular muy reducida**
- **% de BL inicial no mas de 5 %.**
- **Relación Mieloide: Eritroide ↑(10 – 30:1)**
- **Hiperplasia de los megacariocitos.**
- **Eritropoyetico disminuido**
- **Predominan mielocitos y metamielocitos.**
- **Basofilia constante.**
- **Eosinofilia frecuente.**
- **Histiocitos azul marino o macrófagos que recuerdan las células de Gaücher.**
- **↓Fe medular y *sideroblastos*.**

Biopsia MO

- **Hiperplasia celular.**
- **↓ o desaparición de la grasa.**
- **↑granulopoyético (con predominio de estadios maduros).**
- **Se observan frecuentemente focos de células inmaduras de estirpe granulocítica**
- **Hiperplasia de los megacariocitos (se agrupan en cúmulos, hipolobulados, pequeños).**
- **Fibrosis reticulínica 2/3 de los pctes no alcanza la intensidad de la MI**
- **Rara vez fibrosis *colágena***



STI 571 (GLIVEC, Mesilato de imatinib)

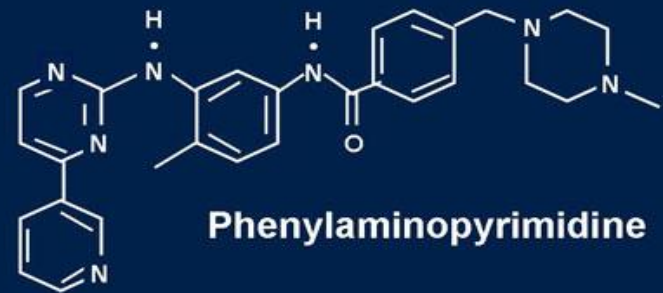
Presentación

Cáps. 100 - 400 mg.

Mecanismo de acción:

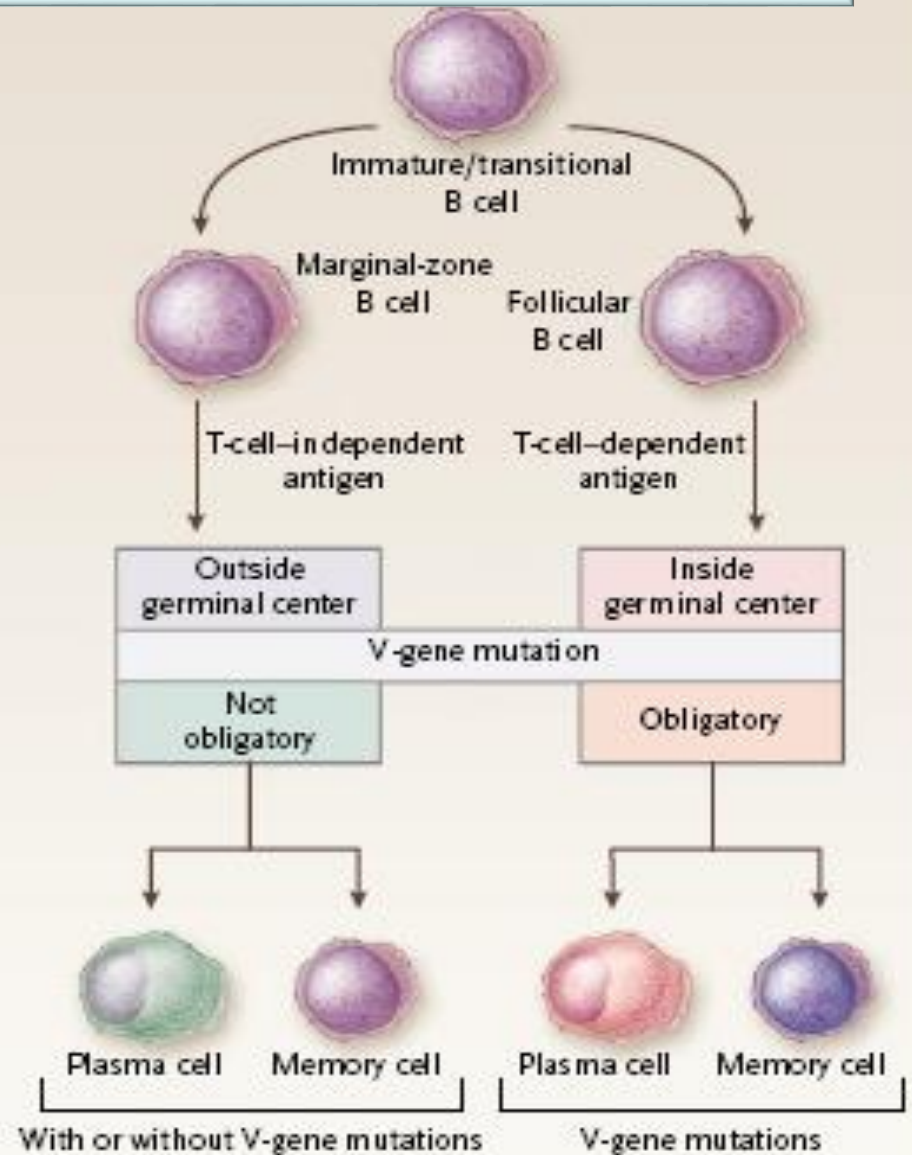
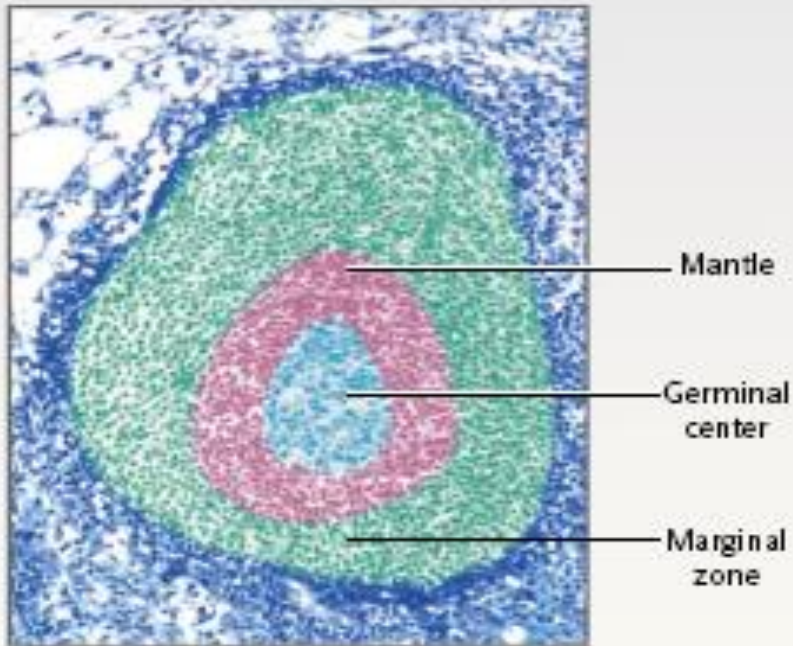
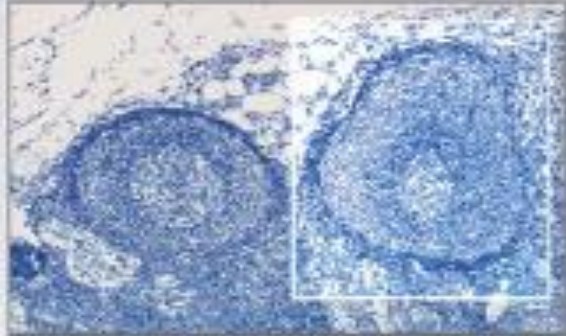
- ❖ Actúa a escala molecular
- ❖ Actividad frente a gran variedad de PTK, inhibiendo fosforilación.
- ❖ Revierte a la normalidad las alteraciones en la proliferación, la diferenciación y la apoptosis celular.
- ❖ Bloquea receptores del factor de crecimiento derivados de las plaquetas y de c-kit.
- ❖ Bloquea al receptor del stem cell factor.
- ❖ Inhibe la proliferación celular y la formación de colonias in vitro.
- ❖ In vivo reduce el crecimiento de tumores y prolonga la supervivencia de ratones a los que le han transferido células leucémicas *BCR-ABL*.

Imatinib Mesylate (STI571)



LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA

A



Leucemia Linfoide Crónica *(LLC)*

- **Síndrome linfoproliferativo crónico.**
- **Caracterizada por:**
 - **Proliferación y acumulación progresiva de linfocitos morfológicamente de pequeño tamaño y aspecto maduro pero inmunológicamente incompetentes; que infiltran MO, ganglios linfáticos, hígado, bazo, y ocasionalmente otros órganos.**
 - **Supervivencia promedio 7 y 9 años.**
- **Es una enfermedad “acumulativa” más que “proliferativa”.**

Diagnóstico

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

CUADRO CLÍNICO



COMPLEMENTARIOS



**DIAGNÓSTICO
POSITIVO DE LA
LLC**



Manifestaciones Clínicas

Se deben a la infiltración progresiva de la MO, ganglios linfáticos y otros tejidos, así como a las alteraciones inmunológicas

- **Asintomático en el 50 %.**
- **Síntomas generales (adenopatías, astenia y mal estado general)**
- **Síntomas B son poco frecuentes.**
- **Infecciones a repetición (virales o bacterianas)**
- **AHAI como primera manifestación es *rara*.**

Examen Físico

- **Negativo en algunos casos**

- **Adenopatías:**

- **Cervicales**

- **Supraclaviculares**

—

—

(40%) al inicio



Simétrico

- **Simétrico**

- **Pueden confluir e impresionar grandes masas tumorales.**

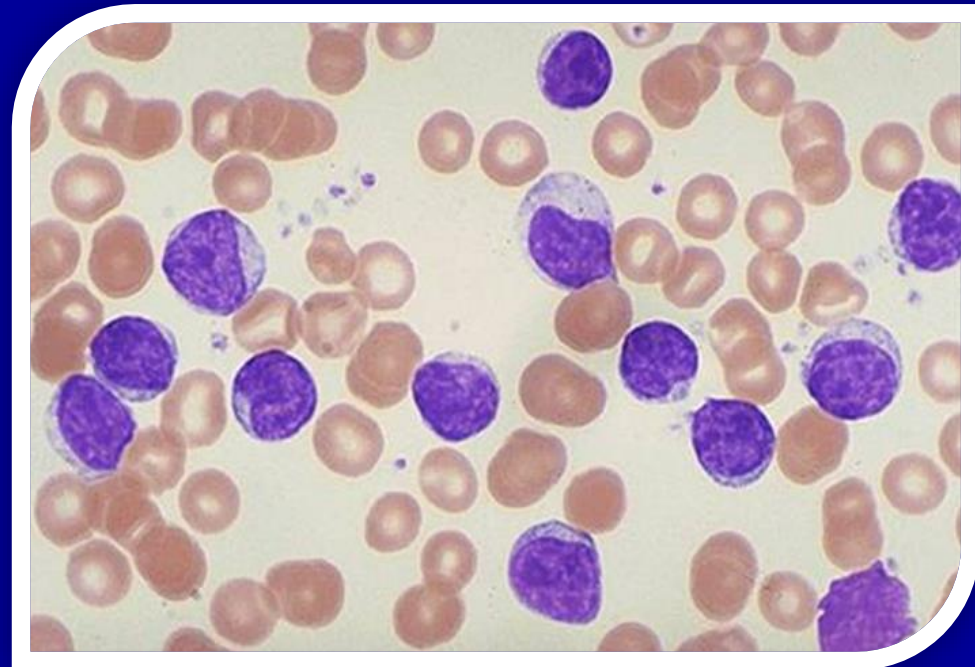
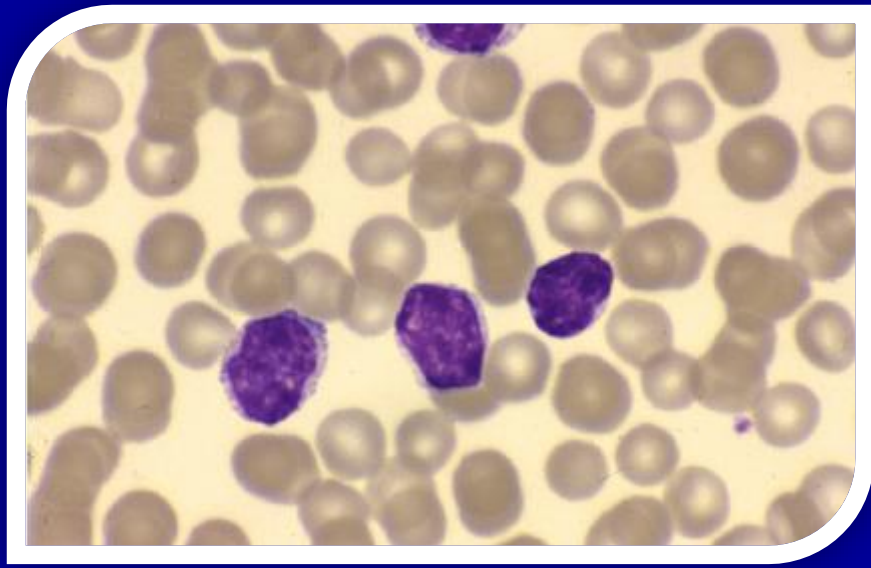
- **Retroperitoneales**

- **Mesentéricas**

- **Mediastinales**

- **infiltración en el anillo de Waldeyer** *(son raras).*

- **Esplenomegalia** 20 – 30 % de los casos.
- **Hepatomegalia** 50 % de los casos
Poco frecuente 2º a infiltración leucémica.
Con ictericia colestásica inusual.
- **En estadios más avanzados infiltración a nivel de diferentes órganos y sistemas**
 - Próstata
 - Tubo digestivo
 - Pulmón
- **Infiltración cutánea**
- **Coexistencia con Síndrome *Nefrótico***



Clasificación de Rai para la LLC

Estadio	Estadio modificado	Criterios	Sobrevida media (años)
0	Riesgo bajo	Linfocitosis $> 5 \times 10^9/L$ en SP y MO.	>10
I	Riesgo intermedio	Linfocitosis y adenopatías.	5
II		Linfocitosis, con hepatomegalia, esplenomegalia o ambas. Puede haber adenopatías o no.	5
III	Riesgo alto	Linfocitosis y anemia (Hb < 110 g/L). Puede haber o no adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia.	2
IV		Linfocitosis y trombocitopenia ($< 100 \times 10^9/L$). Puede haber o no anemia, adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia.	2

Clasificación de Binet para la LLC

Estadios	Criterios	Sobrevida media (años)
A	Menos de tres áreas linfoides aumentadas de tamaño sin anemia ni trombocitopenia.	12
B	Tres o más áreas linfoides aumentadas de tamaño sin anemia ni trombocitopenia.	5
C	Presencia de anemia (Hb < 100 g/L) y/ o trombocitopenia (Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L), independientemente del número de áreas linfoides afectadas.	2

Se consideran cinco áreas linfoides: cervical, axilar, inguinal (uni o bilaterales), bazo e hígado.