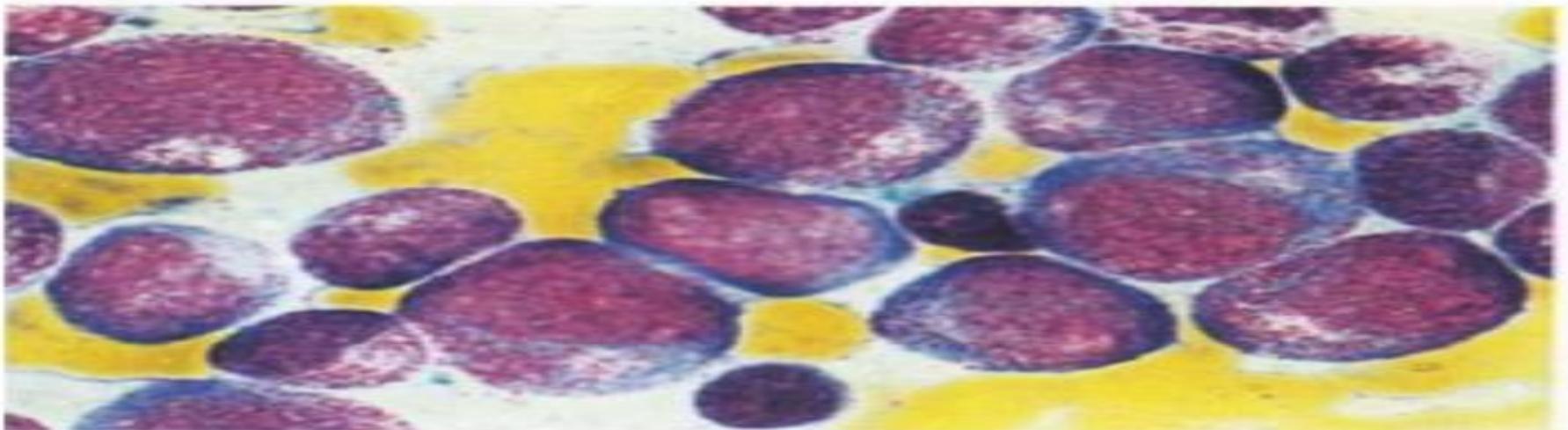
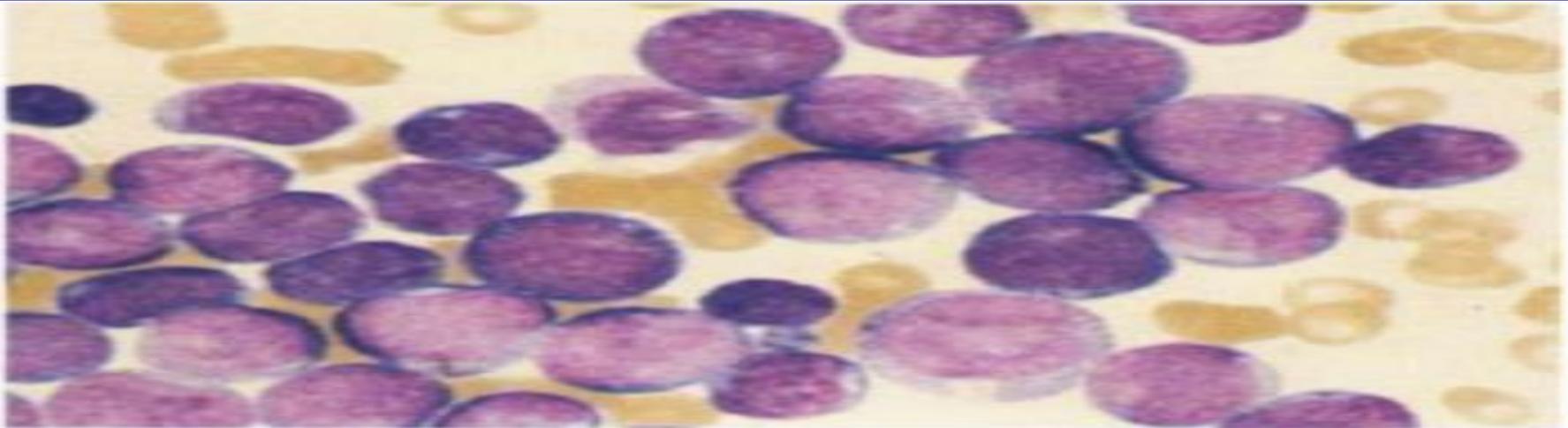




**Asignatura: Medicina Interna.  
Tema: Leucemias.**

# 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 <sup>1</sup>   | 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%         |

<sup>1</sup> ES Jaffe et al: World Health Organization Classification of Tumors. Lyon, IARC Press, 2001.

<sup>2</sup> El diagnóstico de AML se realiza sin importar el recuento de células clásticas.

<sup>3</sup> JM Bennett et al: Ann Intern Med 103:620,1985.

# LMA.

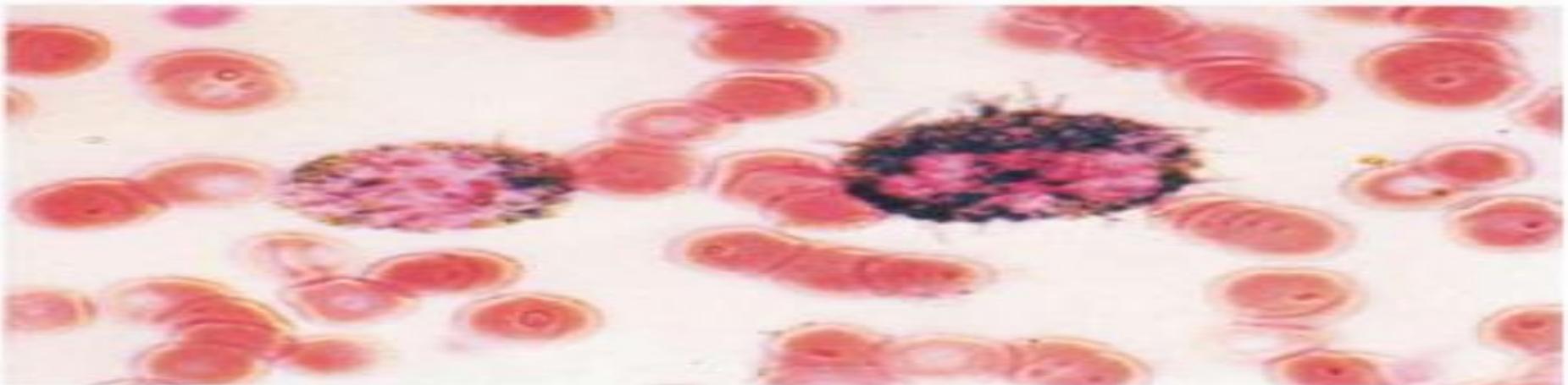
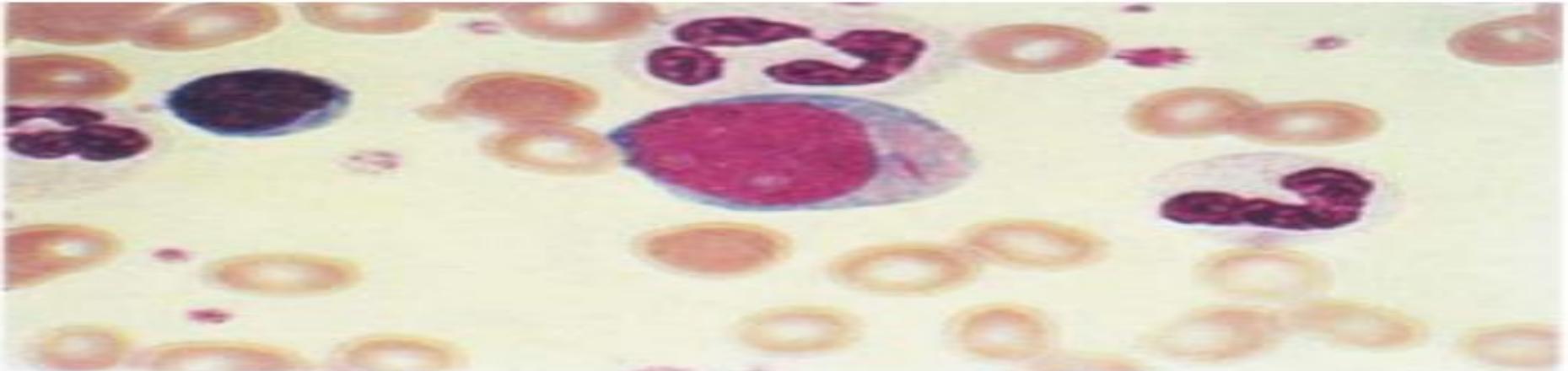
- Las leucemias mieloides agudas (LMA) son el resultado de la malignización de un precursor hematopoyético precoz, que provoca que esta célula de lugar a una progenie que no es capaz de diferenciarse.
- Este proceso continua proliferando de forma incontrolada, lo que trae como consecuencia la rápida 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.

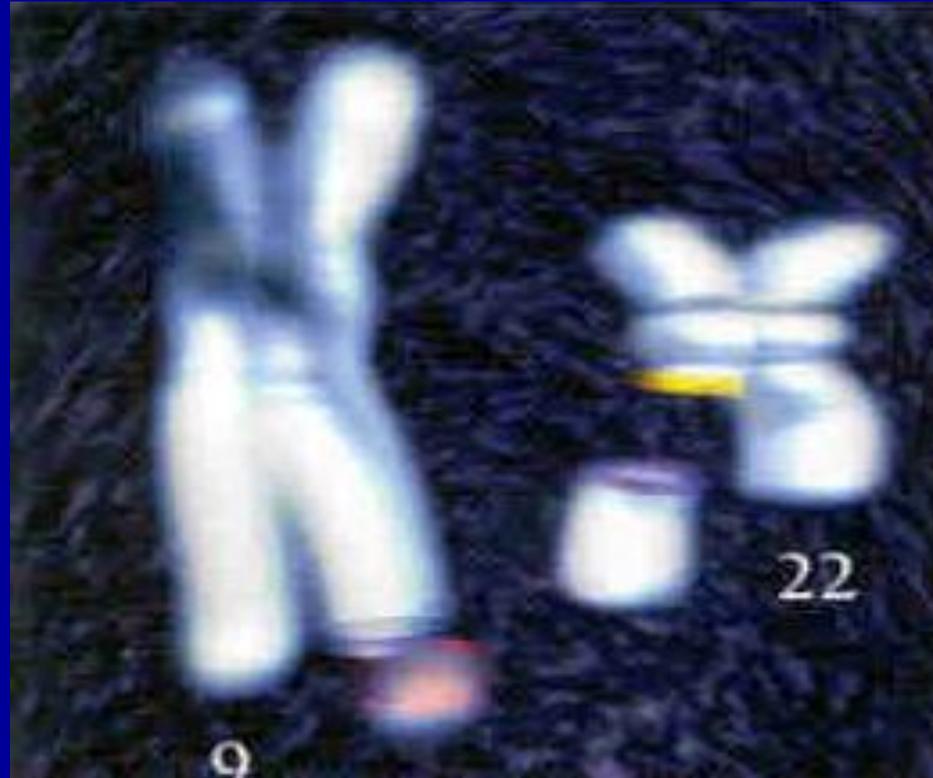
## Clasificación:

- 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

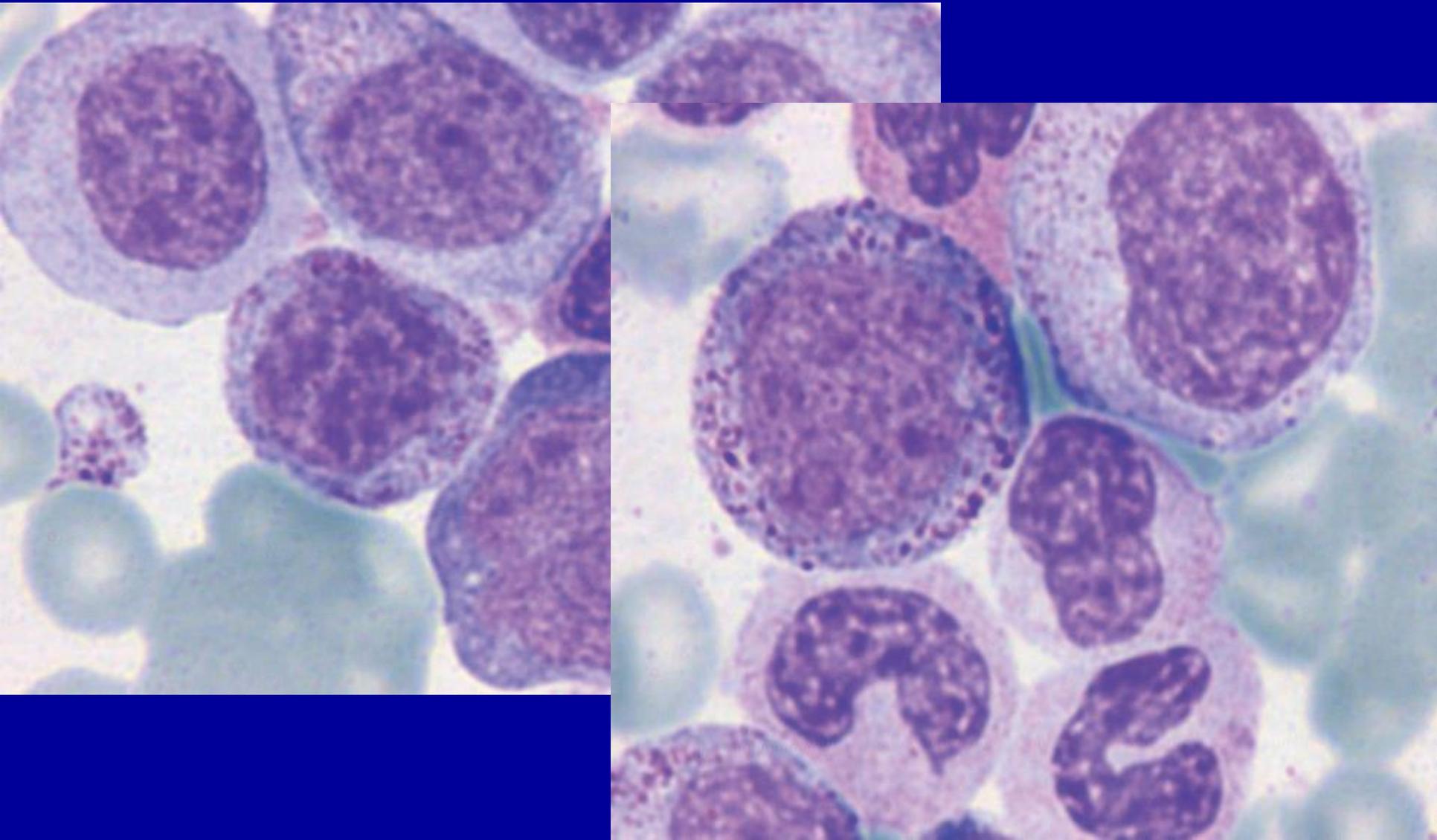
- **Hb y Hto: Anemia moderada.**
- **Conteo de leucos: Leucocitosis variable**  
**( 50 - 300 x10<sup>9</sup>/L)**

### **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***

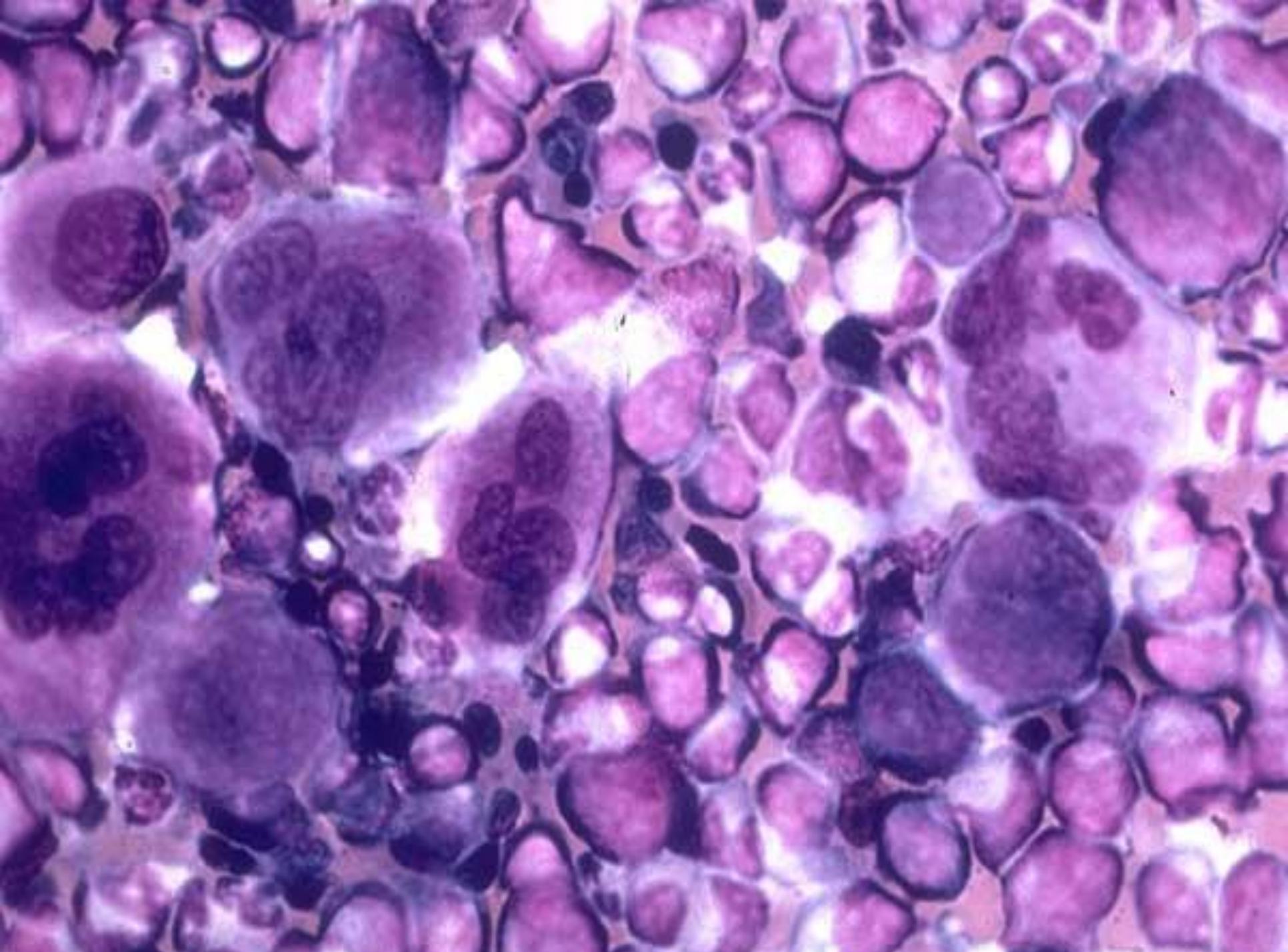
- **Conteo de plaquetas: normal o Trombocitosis (30- 40%)**
- **Dismorfia plaquetaria (trastorno de la función).  
Explica la tendencia a la hemorragia.**
- ❖ **Disminución FAG.(de gran valor *diagnóstico*).**

# Medula Ósea



- **Hiper celular 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*.**





# STI 571 (GLIVEC, Mesilato de imatinib)

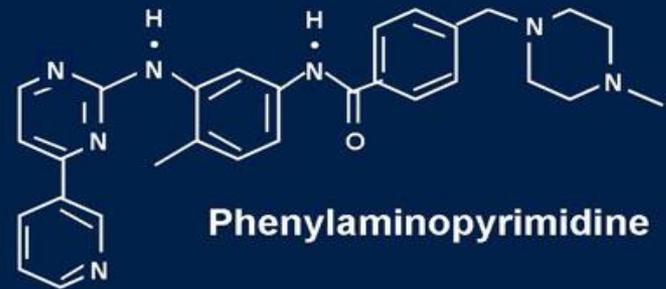
## Presentación

Cáps. 100 - 400 mg.

## Mecanismo de acción:

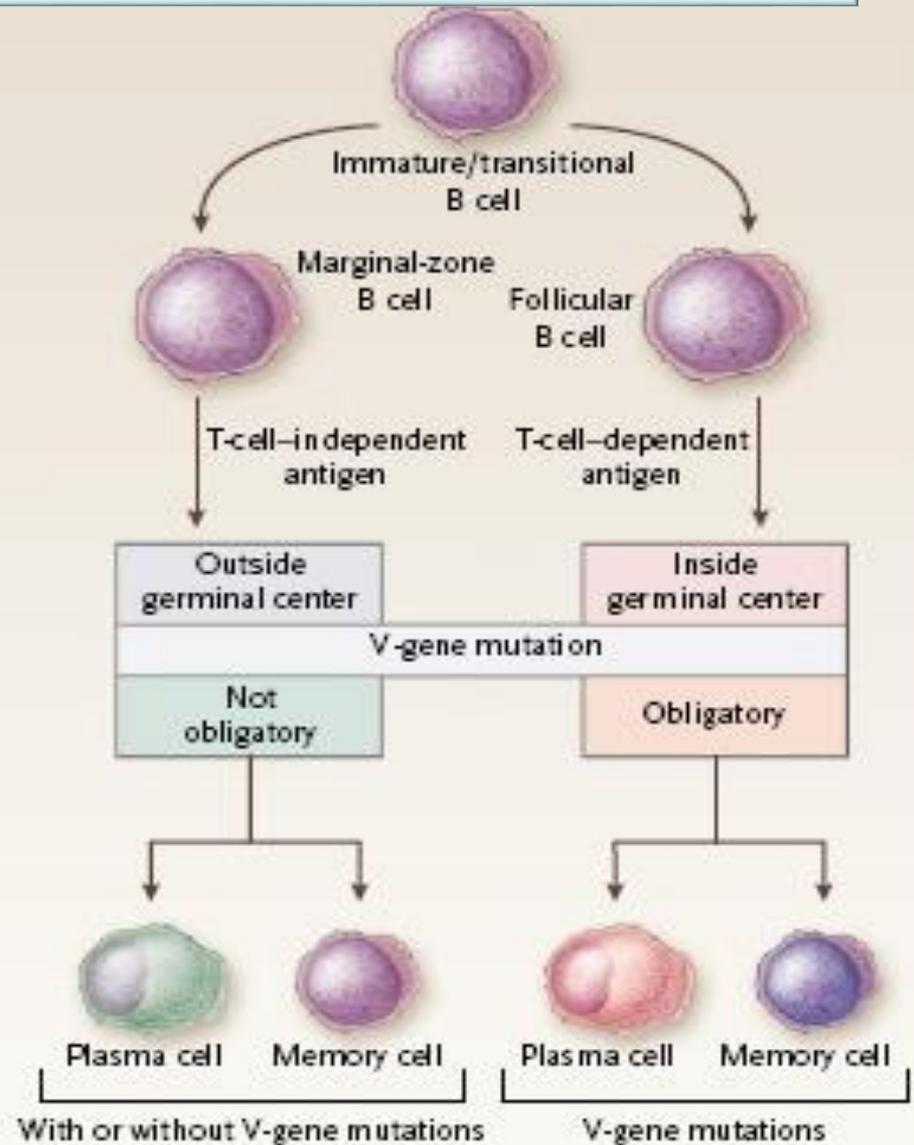
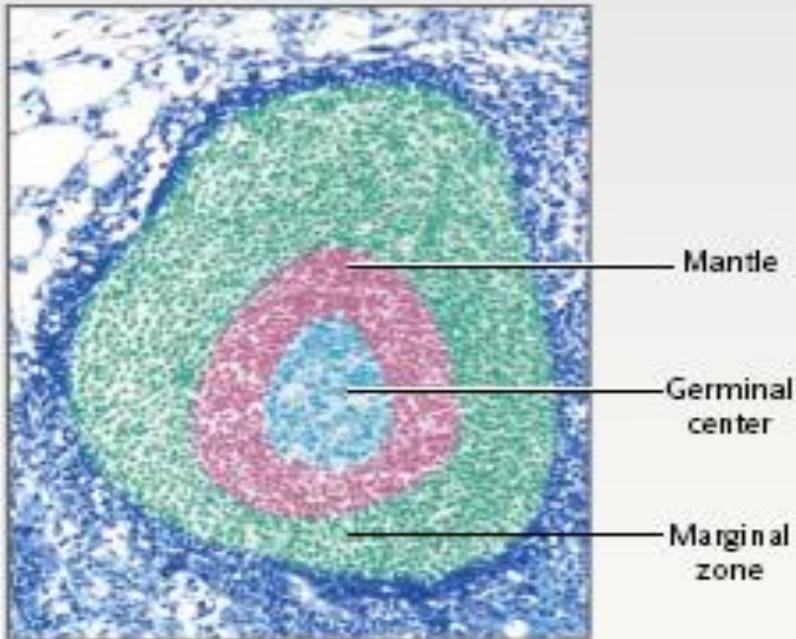
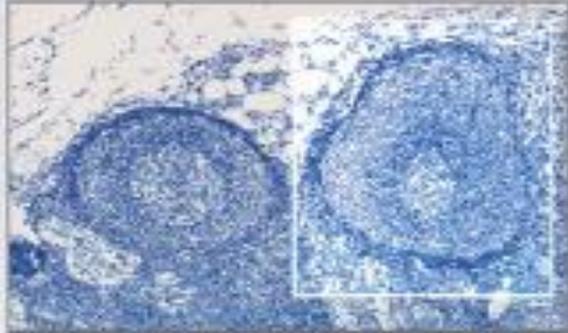
- ❖ Actúa a escala molecular
- ❖ Actividad frente a gran variedad de PTK, inhibiendo fosforilación.
- ❖ Revierte a la normalidad las alteraciones en la proliferación, la diferenciación y la apoptosis celular.
- ❖ Bloquea receptores del factor de crecimiento derivados de las plaquetas y de c-kit.
- ❖ 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.**

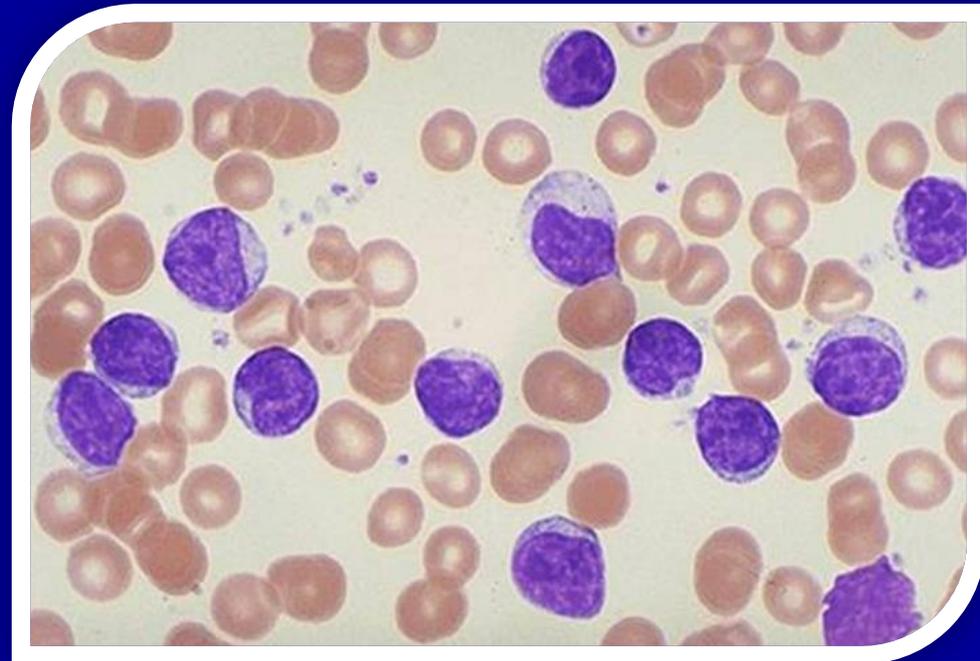
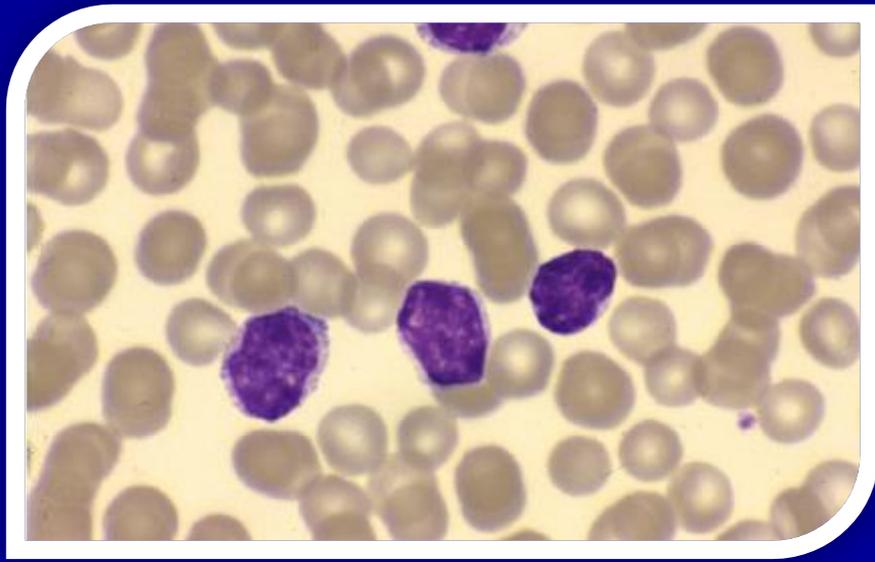
- **Retroperitoneales**

- **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 <sup>9</sup> /L), independientemente del número de áreas linfoides afectadas. | 2                      |

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