



Leucemias agudas

L. García, M. Cabrero y C. del Cañizo*

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

Palabras Clave:

- Blastos
- Leucemias agudas mieloblásticas
- Leucemias agudas linfoblásticas
- Quimioterapia

Keywords:

- Blasts
- Myeloblastic acute leukemias
- Lymphoblastic acute leukemias
- Chemotherapy

Resumen

Concepto. Las leucemias agudas son neoplasias caracterizadas por la proliferación clonal de células hematopoyéticas inmaduras (blastos) que infiltran la médula ósea (MO), suponiendo un 20% de la celularidad total de este órgano (o en un porcentaje menor con la presencia de una alteración genética característica). La evolución natural es rápidamente progresiva, con síntomas de insuficiencia medular e infiltración de otros tejidos.

Clasificación. Existen dos tipos en función de la estirpe celular que origina la proliferación: las leucemias agudas mieloblásticas (LAM), de predominio en el adulto, y las linfoblásticas (LAL), el tumor más frecuente en la infancia.

Diagnóstico. Además del examen clínico y morfológico, es imprescindible la caracterización fenotípica, genética y molecular de las células tumorales, tanto al diagnóstico como para evaluar respuesta al tratamiento (detección de enfermedad mínima residual —EMR—), y durante el seguimiento, lo cual permite optimizar la estrategia terapéutica en función de los factores pronósticos.

Tratamiento. En pacientes jóvenes candidatos a tratamiento intensivo, se utilizan esquemas de poliquimioterapia de inducción para alcanzar la remisión completa (menos del 5% de blastos en MO), seguido de terapia de consolidación para eliminar la EMR, lo que puede incluir eventualmente un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Abstract

Acute leukemias

Concept. Acute leukemias are neoplasm characterized by a clonal proliferation of hematopoietic immature precursors (blasts) infiltrating bone marrow (BM) in more than 20% of global cellularity (or less than 20% with a characteristic genetic alteration). Natural evolution is rapidly progressive, producing symptoms due to bone marrow failure and infiltration of non-hematopoietic tissues.

Classification. They can be classified based on the origin of the clonal cells in myeloblastic acute leukemias (AML), mainly present in adults, and lymphoblastic acute leukemias, the most common cancer in children.

Diagnosis. Besides clinical and morphological exam, phenotypical and molecular characterizations are mandatory at diagnosis, at the time of evaluating response (minimal residual disease —MRD— assessment) and during the follow up, so the therapeutic strategy can be optimized based on prognostic scores.

Treatment. In younger patients, treatment usually consist of an induction regimen containing intensive chemotherapy in order to achieve complete response (less than 5% blasts in BM), followed by a consolidation treatment to eliminate MRD that may include bone marrow transplantation.

*Correspondencia
Correo electrónico: concarol@usal.es

Introducción

Las leucemias agudas (LA) son proliferaciones neoplásicas de células hematopoyéticas inmaduras (blastos) que se caracterizan por una alta tasa de replicación y ocupan más del 20% de la celularidad de la médula ósea (MO), desplazando la hematopoyesis normal. Estas células pueden además aparecer en sangre periférica y otros tejidos¹.

Los progenitores hematopoyéticos normales son de estirpe mieloide o linfoide. Aquellos progenitores mieloides más indiferenciados se encuentran en la MO normal en un bajo porcentaje de la celularidad total, mientras que los linfoides se encuentran en los órganos linfáticos (entre los que también se incluye la MO). En función de la estirpe celular de progenitores a la que pertenezca el clon neoplásico, podremos distinguir entre leucemias agudas mieloblásticas (LAM) y linfoblásticas (LAL). Estos grupos muestran diferente epidemiología, patogenia, pronóstico y tratamiento, que se desglosarán en cada uno de los apartados de esta actualización. Además de estas dos entidades, existen casos de LA con fenotipo mixto y características intermedias.

Epidemiología

Las LA son enfermedades poco frecuentes, con una incidencia aproximada de 2-3 casos por cada 100.000 habitantes y año. Suponen alrededor del 10% de todos los cánceres.

En la edad pediátrica, la LAL representa el tumor más frecuente, con un pico de incidencia entre los tres y cinco años, siendo las LAM alrededor del 25% de las LA en esta edad. En los adultos, por el contrario, predomina la LAM (80% de los casos) y la incidencia aumenta con la edad, sobre todo a partir de los 50 años¹.

Etiopatogenia

Las LA son enfermedades clonales que se originan debido a alteraciones en el ADN que condicionan un aumento de proliferación y una regulación anómala de los mecanismos de control en la supervivencia de las células tumorales, menor apoptosis y escape a la reacción inmune antitumoral endógena.

En función de la etiología se diferencian: las LA *de novo*, que se diagnostican en un paciente que no ha presentado con anterioridad determinadas lesiones predisponentes, y las LA secundarias, que surgen como evolución de determinadas hemopatías crónicas, o bien como consecuencia de haber recibido un tratamiento citotóxico en el pasado. Estas últimas pueden aparecer años después de haberse presentado el evento desencadenante y generalmente presentan peor pronóstico.

Factores etiológicos

Factores constitucionales

Existen patologías congénitas y/o hereditarias que pueden predisponer a la aparición de alteraciones en el ADN, como

el síndrome de Down (LAL), el de Noonan y el de Li-Fraumeni (mutación constitucional del gen *TP53*). También los síndromes de fragilidad cromosómica con fallo medular, como el síndrome de Fanconi, el de Schwachman-Diamond, la disqueratosis congénita, el síndrome de ataxia-telangiectasia o la enfermedad de Kostmann asocian un riesgo elevado de desarrollo de LA.

Asimismo, existe un incremento en la incidencia de LA en pacientes con inmunodeficiencias congénitas (síndrome de Wiskott-Aldrich, inmunodeficiencia asociada al cromosoma X) y adquiridas, como en el sida o tras los tratamientos inmunosupresores prolongados.

Factores ambientales

Entre los condicionantes exógenos que producen modificaciones en el ADN, se encuentran agentes fisicoquímicos como las radiaciones ionizantes, o carcinógenos ambientales como el benceno. Otros agentes leucemogénicos descritos son virus, como el HTLV-1 (*human T leukemia virus*) poco frecuente en nuestro medio¹.

En el caso particular de la LA hay 2 circunstancias que cobran especial importancia como factores etiológicos:

1. La existencia de una hemopatía clonal previa (como un síndrome mielodisplásico) que sirva de base a la progresión a LA mediante la adquisición de nuevas alteraciones genéticas que aumenten el potencial proliferativo del clon.

2. El haber recibido previamente, por cualquier otro motivo, un tratamiento citotóxico. Los inhibidores de la topoisomerasa II (como el etopósido) se asocian con LAM con anomalías del gen *MLL*, mientras que los agentes alquilantes (busulfán, melfalán, clorambucilo) provocan LAM con anomalías de los cromosomas 5 y 7².

Patogenia

Como ya hemos comentado, la célula tumoral de la LA, denominada blasto, presenta alteraciones genéticas que confieren una ventaja para la supervivencia y proliferación. El estudio de estas mutaciones es la base que permite comprender la patogenia de estas enfermedades. Igualmente es crucial para clasificarlas de una forma racional, definir el pronóstico de las mismas y, en última instancia, adaptar el tratamiento de la forma más precisa posible para lograr los mejores resultados.

Las mutaciones recurrentes en las LA conllevan cambios en genes implicados en la proliferación y diferenciación celular que ejercen en el microambiente medular una presión selectiva favorable a las células tumorales.

Esta adquisición de mutaciones es un proceso dinámico³ que comienza en ocasiones con la aparición de una mutación iniciadora en una célula progenitora a la que posteriormente se asocian nuevas mutaciones que originarán finalmente una población clonal responsable de la LA. En estos casos, existirán subpoblaciones con distinta capacidad de proliferación y supervivencia, una de las cuales representará el clon mayoritario al diagnóstico. Posteriormente, incluso en el momento de la remisión tras el tratamiento citotóxico, pueden persistir poblaciones minoritarias quimiorresistentes que serán las

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5681524>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5681524>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)