**UNIVERSIDAD DEL BOSQUE**

**Curso virtual de LLA**

**TUTOR:** Dra. Silvia Rojas, Médico cirujano de la Pontifica Universidad Javeriana, especialista en Hematología y Hemoterapia por el Complejo Hospitalario de Salamanca, Doctora en Biociencias por la Universidad de Salamanca (España), médico adjunto del área clínica en los servicios de Hematología del Hospital Universitario San Ignacio y Mayor de Méderi, Bogotá, Colombia.

**Objetivos del Aprendizaje**

1. Conocer conceptos básicos de la maduración normal de los linfocitos B y T.

2. Comprender los diferentes elementos pronósticos que pueden impactar en la supervivencia de los pacientes con LLA.

3. Conocer posibles factores predisponentes para el desarrollo de la leucemia linfoblástica aguda.

**INTRODUCCION**

Las leucemias agudas, son un grupo heterogéneo de enfermedades que vienen derivadas de la proliferación desordenada de una sola célula stem, o lo que se conoce como enfermedad clonal. El disbalance en los mecanismos de control celular casi siempre son derivados de la participación de múltiples factores, entre ellos están los cambios en los genes reguladores lo que ocasionan un exceso en la producción de células inmaduras que son inválidas funcionalmente. En el caso de las leucemias agudas linfoblásticas estos eventos ocurren durante la maduración de las células linfoides. A pesar de que hoy en día se tiene un mayor conocimiento sobre el origen de esta patología, de los múltiples factores que participan, del papel clave que juega el micro medioambiente hematopoyético, así como los factores genéticos, hereditarios y ambientales, aún quedan muchos interrogantes por responder. El conocer y entender la fisiopatología de las leucemias agudas nos va a permitir entender mejor el proceso diagnóstico y el tratamiento dirigido de esta enfermedad según el estadio madurativo y riesgo. (Ching-Hon Pui, 2014)

**FISIOPATOLOGIA DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA**

**¿Qué es la Linfopoyesis?**

El sistema Linfoide normal se compone de los órganos linfoides primarios y secundarios. En los adultos la médula ósea y el timo hacen el papel de órganos primarios, lugar de donde nacen los linfocitos T y B. Todo este proceso se origina desde la célula madre pluripotente, después estas células maduran sin requerir antígenos.

Los linfocitos que maduran en la médula ósea se llaman linfocitos B, una de sus funciones es la de producir anticuerpos como respuesta a estímulos antigénicos. Los que maduran en el timo son los linfocitos T, y son los responsables de las respuestas inmunes producidas por las mismas células.

Los órganos linfoides secundarios son el Bazo, los ganglios linfáticos y los tejidos linfoides asociados a mucosas, piel y aparato digestivo, es en estos órganos en donde se inician las respuestas inmunes.

**¿Qué son los linfocitos?**

Los Linfocitos son células con una importante plasticidad inmunogénica, ya mencionamos que los T son los responsables de la inmunidad celular (es decir defendernos de virus, y de algunas bacterias por medio de receptores en las membranas celulares) y los Linfocitos B, de la inmunidad humoral (es decir que nos defienden de infecciones por medio de la secreción de anticuerpos e inmunoglobulinas). La mayoría de los Linfocitos maduros tienen una larga vida y algunos persisten como células de memoria en nuestro cuerpo por muchos años (NL, 1999)

**Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)**

Las leucemias agudas son proliferaciones clonales malignas de células hematopoyéticas inmaduras de tipo blástico que pueden afectar la médula ósea, sangre periférica y otros tejidos como la piel y el bazo. Recordemos que según los parámetros de la OMS (2016 & 127(20):2391-2405., 2016) la cantidad de blastos debe ser igual o mayor al 20%. La infiltración por blastos provoca una disminución y en muchos casos reemplazo total de la hematopoyesis normal.

El hecho de encontrar blastos en la médula ósea o en la sangre periférica no significa que se tenga una leucemia aguda, existen situaciones clínicas en las que pueden producirse células morfológicamente similares, en algunos casos de infecciones virales, tumores sólidos, anemias hemolíticas, anemias carenciales se ha observado una alteración que se denomina “reacción leucemoide”, que como su nombre lo indica es el aumento transitorio de leucocitos sanguíneos asociado a células inmaduras, que pueden ser linfoides, mieloides o linfomieloides, y se diferencian de una leucemia aguda porque no tienen un curso fatal (HILTS & SHAW, 1953), por eso es tan importante el diagnóstico integrado entre una excelente cito morfología, citometría de flujo, biología molecular y citogenética.

**Etiología**

Hablar de una etiología específica en el desarrollo de las leucemias agudas es muy apresurado, es evidente que la transformación maligna de una célula es un proceso multifactorial que en las leucemias linfoblásticas ocurren durante la linfopoyesis. A nivel molecular pueden ocurrir diferentes procesos, por ejemplo la transformación de un protooncogén en un oncogén, o la pérdida de un gen supresor cuya consecuencia es la transformación de una célula precursora hematopoyética en una célula leucémica, en algunos casos todos estos procesos parecen ser la combinación de diferentes factores, entre ellos los genéticos y/o ambientales, pero también es cierto que en muchos de los pacientes no se encuentra ningún factor de riesgo identificable.

**Radiaciones ionizantes**

Dentro de los factores externos relacionados con la LLA, la radiación ocupa un lugar importante. Las células hematopoyéticas son altamente sensibles a la muerte por radiación ya que esta induce rupturas de las cadenas del DNA (ácido desoxirribonucleico), que pueden ser de cadena única que se reparan rápidamente, pero los daños de doble cadena pueden derivar en rearreglos cromosómicos como translocaciones, inversiones y/o deleciones que pueden ser el inicio de una neoplasia (JD, 2002).

El tratamiento del cáncer con radioterapia y quimioterapia también aumenta el riesgo de leucemia, se ha asociado en mayor proporción al uso de inhibidores de topoisomerasas (etopósido), agentes alquilantes (ciclofosfamida, melfalan), o el cisplatino, moléculas que se unen directamente al DNA ocasionando daños irreparables similares a los mencionados previamente (Travis LB, 2000).

**Exposicionales**

La exposición a sustancias tóxicas como el benceno, conocido hidrocarburo usado como materia prima en la fabricación de plásticos, fibras sintéticas, pesticidas, tintes, y en el humo del cigarrillo parece estar asociada con un aumento en el riesgo. Numerosos estudios han demostrado que la exposición a altos niveles de esta sustancia se pueden correlacionar con una mayor incidencia de leucemia, desde el año 1982 está clasificado como un agente cancerígeno y en 2002 la revista Americana de Industria Médica publicó un estudio que demostró el riesgo incrementado de desarrollar leucemia aguda en los trabajadores expuestos a esta sustancia (Guenel P, 2002).

**Infecciones**

No hay datos contundentes de que haya una causa viral en las leucemias agudas, pero si en algunos síndromes linfoproliferativos. La infección por el virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1) se ha relacionado con la Leucemia-Linfoma T del adulto, y el virus de Epstein Barr con el Linfoma de Burkitt y Linfoma postrasplante (Poiesz BJ, 1980).

**Alteraciones genéticas**

En más del 70% de los casos pediátricos se han detectado algunas anomalías genéticas primarias, en promedio 6 alteraciones en las copias del DNA (Hunger SP, 2015). Dentro de los defectos genéticos más relacionados están los síndromes de fragilidad cromosómica, situaciones en las que hay una falla en los mecanismos de reparación del daño cromosómico con la subsecuente alteración del DNA, que deriva en tumores, dentro de las enfermedades más conocidas están:

**Anemia de Fanconi:** enfermedad hereditaria, de patrón autosómico recesivo, asociada a múltiples mutaciones genéticas lo que hace que sea un trastorno fenotípicamente heterogéneo, donde lo más frecuente son las malformaciones anatómicas, predisposición a cáncer e insuficiencia de la médula ósea (Dufour, 2017).

**Síndrome de Bloom**: trastorno autosómico recesivo, raro, en donde los pacientes presentan fotosensibilidad, telangiectasias, estatura baja, alteraciones inmunitarias y alto riesgo de tumores, los cuales son la principal causa de muerte en estos pacientes (Arora H, 2014).

**La ataxia telangiectasia**: trastorno autosómico recesivo en donde hay un daño en el gen ATM (localizado en el brazo largo del cromosoma 11), este daño confiere inestabilidad cromosómica, inmunodeficiencia celular y humoral, y mayor riesgo de desarrollar cáncer (al N.-M. e., 2012).

**Anemia de Blackfand -Diamond:**  es una ribosomopatía con una haploinsuficiencia de las proteínas ribosomales, con un daño en los receptores de eritropoyetina lo que conduce a un fallo en los mecanismos de producción de la línea eritroide, tiene una herencia en la mayoría de los casos autosómica dominante, el 90% de los pacientes tienen una anemia severa (Clinton, 2014).

**El síndrome de Down (SD),** es un trastorno genético en donde hay una copia extra del cromosoma 21, lo que confiere un riesgo 15 veces mayor de desarrollar leucemias agudas, (TD, 2014). La historia natural de la leucemia aguda en estos pacientes, sugiere que la trisomía contribuye funcional y directamente a la transformación maligna de las células hematopoyéticas.

Los factores genéticos cada vez adquieren un papel más relevante en la fisiopatología de las leucemias agudas, hay una fuerte relación entre las LLA y traslocaciones cromosómicas, la clasificación de la OMS (2016 & 127(20):2391-2405., 2016) se actualizó para poder incluir nuevos grupos diagnósticos, con alteraciones específicas, que en muchos casos solo se pueden confirmar con técnica moleculares y citogenéticas, esto es un reflejo de la importancia que tienen los mecanismos oncogénicos que están involucrados en el desarrollo de leucemias agudas que nos permitirán clasificar cada caso para así poder individualizar las terapias, con el objetivo principal de mejorar la supervivencia global de los pacientes.

Los avances en las técnicas y estudio de la biología molecular nos ha permitido identificar en un gran número de células las alteraciones citogenéticas que pueden afectar el número y/o estructura de los cromosomas. La hiperdiploidía en los linfoblastos, es decir el aumento en el número de cromosomas en más de 51 es un factor de buen pronóstico, esto se debe a que estas células tienen mayor predisposición a la apoptosis o muerte celular programada.

Existen múltiples formas de clasificar las leucemias linfoblásticas, desde el punto de vista morfológico, inmunofenotípico y citogenético, todo esto con el objetivo de diferenciarlas según su estadio de maduración lo cual tiene implicaciones pronósticas y de tratamiento.

**Morfológica**

A pesar de ser poco utilizada en la actualidad, la clasificación morfológica de la FAB (franco- americo británica) consideró 3 subtipos morfológicos para describir los blastos. Tabla 1:

|  |  |
| --- | --- |
| L1 | Células pequeñas, cromatina homogénea, núcleo redondo, regular, sin nucleolo, y citoplasma escaso, basofilia ligera. |
| L2 | Células grandes, de tamaño heterogéneo, núcleo irregular, nucleolos prominentes y citoplasma abundante con escasa o nula basofilia. |
| L3 | Células grandes, cromatina homogénea, núcleo redondo y nucleolo visible, basofilia intensa. |

Tabla 1.

**Inmunofenotípico**

La clasificación inmunológica es imprescindible para el estudio de las leucemias agudas linfoblásticas, el perfil inmunofenotípico define subgrupos de riesgo y pronósticos específicos. Según el grupo Europeo para la caracterización de las leucemias agudas (EGIL) (Bene MC, 1995) se diferencian en LLA de estirpe Linfoide B y T. Tabla 2.

Mediante la citometría de flujo es posible reconocer antígenos en la membrana celular o en su citoplasma, y algunos otros específicos para diferentes poblaciones celulares. Los anticuerpos que distinguen los conjuntos de diferenciación son mejor conocidos como moléculas de “diferenciación en la superficie celular o CD”. Mediante este método se puede confirmar el diagnóstico en 99% de los casos.

El 80% de las leucemias linfoblásticas procede de las células B, la mayor parte de las LLA son pre-B que expresan CD19 y CD10, y 50% expresa CD20.

|  |  |
| --- | --- |
| **Subtipo inmunológico de LLA Linfoide B** | **Marcadores inmunológicos de superficie** |
| LLA B1 o pro-B | CD79a+, y/o CD22+, y/o CD19+ |
| LLA B2 o común | CD79a+, y/o CD22+, y/o CD19+, CD10+ |
| LLA B3 o pre-B | CD79a+, y/o CD22+, y/o CD19+, cadenas µ intracitoplasmáticas |
| LLA B4 o maduro | CD79a+, y/o CD22+, y/o CD19+, IgS+ |
| **Subtipo inmunológico de LLA Linfoide T** | **Marcadores inmunológicos de superficie** |
| LLA -T1 o pro-T | CD7+, TdT+, CD3+, CD1- |
| LAL -T2 o pre-T | CD2+, y/o CD5 y/o CD8, TdT+ CD4+ ó CD8+ |
| LAL -T3 o cortical | CD1a+, CD5+, CD3+, TdT+/- |
| LAL-T4 madura | CD3+, CD1a-, CD7+,CD5+ |

Tabla 2. Clasificación inmunológica en las leucemias linfoblásticas agudas.

**Citogenética**

Las traslocaciones son las anormalidades cromosómicas más frecuentes en las LLA, en el 75% de los pacientes pediátricos se pueden detectar anomalías genéticas primarias, y en alrededor del 25 % de los adultos con LLA se detecta positividad para el cromosoma Filadelfia. en la tabla 3 resumimos las más frecuentes, la presencia del cromosoma Filadelfia puede aumentar con la edad, en pacientes mayores de 50 años se presenta hasta en el 40% de los casos. (Cetin Z, 2012) Como consecuencia de la alta frecuencia es necesario incluir técnicas moleculares y de Hibridación in situ (FISH) de forma rutinaria al momento del diagnóstico cuando la sospecha clínica es alta y cuando el cariotipo no es diagnóstico.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tipo de LLA** | **Alteración cromosómica, traslocación.** | **Alteración molecular** | **Comentarios** |
| LLA pre-B  LLA común | Hiperdiploidía (51 a 65 cromosomas  t (12;21)  t (9;22) | No aplica  TEL/AML  BCR/ABL | Buen pronóstico  Más frecuente en niños, buen pronóstico  Ph (+), tratamiento con ITK, mal pronóstico |
| LLA – B | t (8;14)  t (4;11) 11q23 | myc/IgH  MLL | Característica de L3  Frecuente en LLA pre-B, en lactantes, mal pronóstico |
| LLA – T | t (1;14) o deleción del gen TAL (cromosoma 1) | TAL/TCR | Lo más frecuente es la deleción |

Tabla 3. Alteraciones cromosómicas más frecuentes en las leucemias linfoblásticas agudas.

La positividad del cromosoma Filadelfia es un hallazgo de mal pronóstico en la LLA, incluso en los primeros resultados de ensayos clínicos que incluían pacientes con esta mutación, a los 5 años no se reportaron sobrevivientes, (Linker CA, 1991), este panorama ha ido cambiando desde la inclusión en el tratamiento de los inhibidores de Tirosina Kinasa como el Imatinib, dasatinib o nilotinib que van dirigidos a actuar en la proteína de fusión BCR-ABL, demostrando unas tasas significativamente más altas de remisiones completas y una mejoría en términos de supervivencia global.

La aparición de los anticuerpos monoclonales y las mejoras que se han realizado en las técnicas de citometría de flujo y de reacción en cadena de la polimerasa han permitido clasificar las LLA en distintos tipos, según el estadio madurativo de sus linfoblastos (Fig. 1).

CFU-L

Célula Pro-B Célula Pro T

Célula B común Timocito subcapsular o pre-T

Célula pre B Timocito cortical

Célula B madura Timocitos medulares

CD4 CD8

Linfocitos T

**Manifestaciones Clínicas**

Los síntomas clínicos de los pacientes con LLA son en su mayoría consecuencia de la infiltración en la médula ósea y fuera de la misma, lo más frecuente es encontrar anemia de tipo arregenerativo, normocítico normocrómico que se manifiesta por medio de palidez cutánea, astenia, adinamia, asociado a trombocitopenia con los consecuentes sangrados, y leucopenia o leucocitosis.

El compromiso extramedular como su nombre lo indica se refiere a la infiltración que pueden llegar a hacer las células leucémicas fuera de la médula, por eso en algunos tipos de LLA es frecuente encontrar adenopatías, aumento del tamaño del bazo y/o el hígado, masas tumorales en la región mediastínica generando en muchos casos un síndrome de vena cava superior y falla respiratoria.

En los casos en los que hay más de 50.000 leucocitos/mm3 en sangre periférica es más común encontrar compromiso en el sistema nerviosos central, testículos y glándula mamaria.

El síndrome de lisis tumoral aunque no es exclusivo de las leucemia agudas, se puede presentar asociado al momento del diagnóstico, sobre todo en la LLA de tipo 3, se caracteriza por el aumento de la LDH (deshidrogenasa láctica), alteración de la función renal, aumento de los niveles de potasio y fósforo en la sangre que pueden desencadenar arritmias cardiacas, convulsiones y la muerte, por eso se considera una urgencia oncológica. Un estudio en el que participaron 53 niños con LLA de tipo B reportaron los siguientes síntomas clínicos: lesiones óseas osteolíticas (26%), compromiso en la piel (23%), masa en el mediastino o en la pleura pulmonar (11%), adenomegalias (13%), compromiso en el testículo (6%), en riñón (2%), sistema nervioso central (6%), médula ósea (43%) , esto nos da una idea de lo variable que puede ser la clínica en este tipo de patologías (Ducassou S, 2011).

.

PREGUNTAS EVALUATIVAS

1. Con respecto a la Linfopoyesis, señales la afirmación **verdadera:**
2. El proceso de diferenciación del sistema linfoide T y B se produce en 2 fases, una antígeno independiente y otra antígeno dependiente
3. El linfocito es una célula pobremente inmunogénica de corta vida
4. Los linfocitos T proceden de una célula primitiva linfoide ubicada en la médula ósea.
5. El timo es un órgano linfoide de gran tamaño, ubicado en la parte alta y anterior del mediastino.
6. Con respecto a las diferencias entre los linfocitos T y B, señale la afirmación **falsa**
7. Los linfocitos T son células germinales que se hacen inmunocompetentes en el Timo.
8. Los linfocitos T se encuentran en un 65 a 75% en sangre periférica
9. Los linfocitos B se encuentran en un 10 a 20% en sangre periférica
10. Los linfocitos B carecen de memoria inmunológica
11. Con respecto a las leucemias linfoblásticas agudas, señale la afirmación **falsa**
12. Dentro de los diagnósticos diferenciales están procesos infecciosos como la mononucleosis infecciosa
13. Está confirmado que el 1% de las leucemias en el adulto son secundarias a las pruebas radiológicas como ultrasonidos
14. El aumento de incidencia de leucemia agudas entre los supervivientes de la Bomba atómica (Hiroshima y Nagasaki) se relacionó con la proximidad a la explosión
15. Las leucemias agudas no se consideran enfermedades infectocontagiosas
16. Con respecto a la Linfopoyesis, señale la afirmación **verdadera**
17. El linfocito tiene un origen diferente al resto de leucocitos (monocitos y granulocitos)
18. Los linfocitos T se encargan de la inmunidad humoral
19. Los linfocitos B se encargan de la inmunidad celular
20. Todas son verdaderas
21. Con respecto a las posibles causas de las leucemias linfoblásticas, señale la afirmación **falsa**
22. La infección por el virus de Ebstein-Barr, y los virus HTLV I y II se han relacionado con el desarrollo de neoplasias linfoproliferativas.
23. Los pacientes con antecedente de Leucemia mieloide crónica solo pueden desarrollar una leucemia linfoblástica aguda en el tiempo**.**
24. El haber recibido a quimioterapia para otros tumores puede tener un efecto leucemógena en el futuro.
25. A y C son falsas
26. Con respecto a la clasificación de la leucemia linfoblástica aguda, señale la afirmación **verdadera**
27. Las técnicas de citometría de flujo y biología molecular han permitido clasificar en diferentes subtipos a las leucemias linfoblásticas agudas según el estadio madurativo de los linfoblastos.
28. De todas las anomalías cromosómicas estructurales presentes en las LLA, las inversiones cromosómicas son las más frecuentes
29. El tener cromosoma Filadelfia se asocia a un mejor pronóstico cuando se inicia el tratamiento con inhibidores de la tirosin cinasa
30. El 75% de los pacientes adultos con LLA tienen cromosoma Filadelfia positivo
31. Dentro de los síndromes genéticos relacionados con riesgo de fallo medular y leucemias agudas se encuentran todos los siguientes, excepto
32. Síndrome de Down
33. Anemia de Fanconi
34. Anemia Hemolítica del recién nacido
35. Ninguna de las anteriores
36. Señale la afirmación falsa
37. La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad policlonal multifactorial
38. La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más frecuente en la edad pediátrica
39. No existe una anomalía genética específica en las LLA, es frecuente la observación de la t(9;22), reordenamientos 11q23.
40. La manipulación de sustancias como el benceno se han relacionado con una mayor incidencia de neoplasia hematológicas
41. Dentro de las alteraciones citogenéticas de mal pronóstico en las LLA se encuentran todas las siguientes excepto:
42. t(9;22)
43. t(4;11)
44. t(12;21)
45. Todas son de mal pronóstico
46. Dentro de los subtipos inmunológicos de las Leucemias Linfoides B señale la afirmación verdadera:
47. El subtipo Linfoide B es CD79 positivo en los 4 subtipos
48. La citometría de flujo es una técnica de laboratorio que permite reconocer antígenos en la mebrana celular
49. El 80% de las LLA procede de las células B
50. Todas las afirmaciones son verdaderas

**BIBLIOGRAFIA**

**Anexa APA**

**Lecturas Recomendadas**

1. Manual Básico Razonado, 4 edición, autor Jesús San Miguel, 2015, editorial Elservier
2. Libro de Hematología Clínica, 5 edición, autor J Sans- Sabrafen, 2006
3. Guía de práctica clínica Versión para profesionales de la salud 2017 Guía No. 34 para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica en la población mayor de 18 años.

**Artículos complemento**

1. How I treat acute lymphoblastic leukemia in older adolescents and young adults, Blood 2015 125:3702-3710
2. Jam M, Ebert BL, Jaiswal. [**Clonal**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28088988) hematopoiesis, Semin Hematol 2017, Jan 54(1) 43-50
3. [Kansagra A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kansagra%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28604239)1, [Dahiya S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dahiya%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28604239)2, [Litzow M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Litzow%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28604239)1. Continuing challenges and current issues in acute lymphoblastic leukemia. [Leuk Lymphoma.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28604239) 2018 Mar;59(3):526-541