

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Autor

KERLY D. CAJAPE CONFORME

Curso & Paralelo

4^o B

Asignatura

FISIOPATOLOGÍA

Fecha

1.12.2018

Manta- Manabí - Ecuador



RESUMEN

Las células del sistema inmunitario, las células hematopoyéticas (médula ósea), se desarrollan en dos progenitores: progenitor linfoide y progenitor mieloide. Son las células mieloides, que en condiciones normales se desarrollan en células maduras como eritrocitos, mastocitos, basófilos, eosinófilos, neutrófilos y monocitos.

De las leucemias agudas, la leucemia mieloide aguda es la más habitual en pacientes de edad avanzada. Son diversos los factores de riesgo que aumentan la aparición de esta enfermedad hematológica, como es el caso de aspectos genéticos y adquiridos, aun así, la leucemia mieloide aguda no presenta muchos factores que ayuden a determinar la enfermedad. Sin embargo, el cuadro inicial es la aglomeración excesiva de células mieloblásticas malignas en la médula ósea y la existencia de ellas en la sangre periférica. Este acúmulo de leucocitos enfermos en la sangre desplaza a las células normales y tienden a entorpecer la producción de eritrocitos, lo que puede producir anemia y la depresión del sistema inmune.

Palabras clave: leucemia mieloide, médula ósea, leucocitos, sistema inmune, mieloblastos

ABSTRACT

Cells of the immune system, the hematopoietic cells (bone marrow), are developed in two progenitors: lymphoid progenitor and myeloid progenitor. They are myeloid cells, which under normal conditions are developed in mature cells such as erythrocytes, Mastocytosis, basophils, eosinophils, neutrophils and monocytes.

of acute leukemias, leukemia Acute myeloid is the Most common in Elderly patients. A number of Risk Factors That increase the Appearance Of this hematological disease, as in the case of Genetic and acquired aspects However, acute myeloid leukemia does not present many factors that help to determine the disease. However, the initial picture is the excessive agglomeration of malignant mieloblásticas cells in the bone marrow and the existence of them in the peripheral blood. This accumulation of blood-sick leukocytes displaces normal cells and tends to hinder erythrocyte production, which can cause anemia and immune system depression.

Key words: Myeloid leukemia, bone marrow, leukocytes, immune system, myeloblasts

INTRODUCCIÓN

En el desarrollo normal de la hematopoyesis, las células madre forman mieloblastos. Estos mieloblastos maduran hasta convertirse en alguno de los glóbulos blancos existentes.

Las enfermedades mieloides son enfermedades secundarias que influyen en la proliferación del linaje mieloide, el cual sufre una diferenciación de la maduración de las células.

En la leucemia mieloide aguda (LMA) los mieloblastos almacenan, en su genoma, mutaciones que imposibilitan su maduración normal. El resultado es un mieloblasto inmaduro. A este mieloblasto inmaduro se le añade más mieloblastos inmaduros, y ese cúmulo origina la LMA.

Cuando los mieloblastos inmaduros adquieren la oportunidad de propagarse fuera de la médula ósea, puede ser signo de insuficiencia medular e infiltración extramedular en el bazo, el hígado, la piel, el SNC o cáncer.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para que aparezca la LMA incluyen factores genéticos y adquiridos como factores ambientales, alteraciones hematológicas o administración de fármacos.

Aspectos genéticos	Administración de fármacos	Alteraciones hematológicas	Factores ambientales
Anemia de Fanconi Síndrome de Kostman Síndrome de Wiskott- Aldrich Ataxia telangiectasia Síndrome de Down Síndrome de Klinefelter Síndrome de Patau	Alquilantes Inhibidores de topoisomerasa II Fenilbutazona Cloroquina Metoxipsoralenos Cloranfenicol	Síndrome mielodisplásico Politemia vera Trombocitemia esencial Mielofibrosis Hemoglobinuria nocturna paroxística Anemia aplásica	Exposición a radiación Bencenos Tintes Herbicidas Pesticidas Obesidad Alcohol

Tabla 1. Factores de riesgo de LMA

(L. Cruz 2018)

Clasificación

Existen dos sistemas de clasificación de la leucemia mieloide aguda (LMA).

El primero, propuesto por el FAB (French-American-British cooperative group) se basa primordialmente en criterios morfológicos e inmunohistoquímicos.

Subtipo	Nombre
M0	Leucemia mieloide aguda indiferenciada
M1	Leucemia mieloide aguda con maduración mínima
M2	Leucemia mieloide aguda con maduración
M3	Leucemia promielocítia aguda
M4	Leucemia mielomonocítica aguda
M4eos	Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia
M5	Leucemia monocítica aguda
M6	Leucemia eritroide aguda
M7	Leucemia megacarioblástica aguda

Tabla 2. Clasificación de la FAB

(L. Cruz 2018)

El otro sistema de clasificación de la LMA fue desarrollado por la OMS y es un sistema más aceptado. Esta clasificación envuelve distintos grupos biológicos característicos con base en las manifestaciones clínicas y las anomalías citogenéticas y moleculares, juntamente con morfología.

<p>LMA con ciertas anomalías genéticas</p> <p>LMA con una translocación entre los cromosomas 8 y 21</p> <p>LMA con una translocación o inversión en el cromosoma 16</p> <p>APL (M3) con PML-RARA</p> <p>LMA con una translocación entre los cromosomas 9 y 11</p> <p>LMA con una translocación entre los cromosomas 6 y 9</p> <p>LMA con una translocación o inversión en el cromosoma 3</p> <p>LMA (megacarioblástica) con una traslocación entre los cromosomas 1 y 22</p> <p>Entidad provisional: LMA con BCR-ABL1</p> <p>LMA con NPM1 mutado</p> <p>LMA conmutaciones bialélicas de CEBPα</p> <p>Entidad provisional; LMA con RUNX1 mutado</p>
<p>LMA con cambios relacionados con mielodisplasia</p>
<p>LMA relacionada con administración previa de quimioterapia o radiación</p>
<p>LMA no específica de otra manera</p> <p>LMA con maduración mínima (M1)</p> <p>LMA sin maduración (M2)</p> <p>LMA con maduración (M2)</p> <p>Leucemia mielomonocítica aguda (M4)</p> <p>Leucemia monocítica/monoblástica aguda (M5)</p> <p>Leucemia eritroide pura (M6)</p> <p>Leucemia megacarioblástica aguda (M7)</p> <p>Leucemia basófila aguda</p> <p>Panmielosis aguda con fibrosis</p>
<p>Sarcoma mieloide</p>
<p>Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down</p> <p>Mielopoiesis anormal transitoria</p> <p>Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down</p>

Tabla 3. Clasificación de la LMA según la OMS

(L. Cruz 2018)

Sintomatología

Los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) con frecuencia presentan varios síntomas generalizados. La sintomatología de los pacientes con leucemia es inespecífica y puede presentarse de manera gradual o súbita. Los síntomas son resultado de la anemia, leucocitosis, leucopenia, disfunción leucocítica o trombocitopenia.

Los síntomas se establecen como fatiga o debilidad, disminución de la tolerancia al ejercicio, pérdida de peso, incluso puede presentarse anorexia; fiebre, que puede estar o no acompañada de infección. Ocasionalmente, existe la presentación de dolor óseo, linfadenopatía, tos inespecífica, cefalea, cambios visuales o diaforesis. Los signos de hemorragia son los primeros que se observan en 5% de los pacientes.

Diagnóstico

Al realizar el diagnóstico físico, el paciente suele presentar fiebre, linfadenopatía, esplenomegalia, hepatomegalia, evidencia de infección y/o hemorragia al momento del diagnóstico. También se puede diagnosticar la infiltración de las encías, piel, tejidos blandos o meninges con blastocitos leucémicos.

Cuando se produce el desplazamiento de las células mieloblásticas inmaduras hacia la piel, se puede presentar un conjunto de puntos pequeños pigmentados con la presentación de una erupción común. Esta acumulación se denomina sarcoma granulocítico o cloroma.

En cuanto al diagnóstico de los signos hematológicos, se puede establecer anemia, generalmente se trata de una anemia normocítica normocrómica. La anemia puede darse por las hemorragias o por una disminución de la eritropoyesis y la destrucción acelerada de eritrocitos.

La mediana del recuento leucocito al hacer el diagnóstico es cercana a 15 000/ L. Entre 25 y 40% de los pacientes tiene recuentos $<5\ 000/\mu\text{L}$ y 20% tiene recuentos $>100\ 000/\mu\text{L}$. Menos de 5% carece de células leucémicas detectables en sangre. (Harrison 2016)

El aspecto morfológico de las células malignas inmaduras es el siguiente: el citoplasma contiene gránulos sin especificidad y el núcleo muestra características de las células inmaduras donde la cromatina se haya en unión con uno o más nucléolos. Los bastones de Auer (gránulos cilíndricos anormales) no suelen estar presentes, pero, aunque existan significa que el linaje mieloide está trastornado. Además, es posible que haya una disminución de la función de neutrófilos debido a la alteración de la migración de células mieloblásticas.

“Los recuentos plaquetarios son $<100\ 000/\mu\text{L}$ al hacer el diagnóstico en $\sim 75\%$ de los casos, y cerca de 25% tiene cifras $<25\ 000/\mu\text{L}$ ” (Harrison 2016)

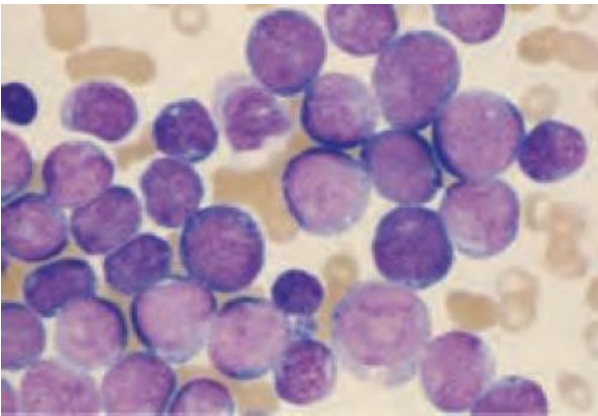


Figura 1. Mieloblastos primitivos con la cromatina inmadura y gránulos primarios

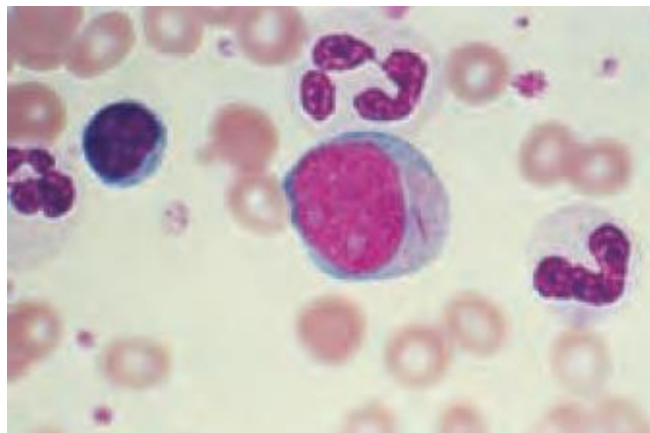


Figura 2. Mieloblastos leucémicos con bastón de Auer

Pruebas de laboratorio

Algunas de las pruebas de laboratorio y estudios radiográficos que se utiliza para el diagnóstico son:

- Pruebas químicas (electrolitos, creatinina, BUN, calcio, fosforo, ácido úrico, enzimas hepáticas, bilirrubina, LDH, amilasa, lipasa)
- Pruebas de coagulación
- Serología viral (CMV, HSV-1, varicela-zoster)
- Tipo y tamiz de eritrocitos
- Aspirado y biopsia de medula ósea.
- Radiografía PA y lateral del tórax

Tratamiento

Para proponer un tratamiento adecuado al diagnosticar leucemia mieloide aguda (LMA), lo más adecuado es realizar una valoración en la cual se establece el subtipo de leucemia, la correcta función de los principales sistemas orgánicos como el sistema cardiovascular, pulmonar, hepático y renal. Al realizar ese tipo de valoraciones, también es adecuado buscar infecciones, anemia y trombocitopenia.

De acuerdo con las recomendaciones de la guía de práctica clínica del NCCN y el European LeukemiaNet (ELN), a los 60 años hay un punto de divergencia en relación con la forma de administrar el tratamiento. (L. Cruz 2018)

La terapia de inducción se aplica a pacientes los cuales se los ha diagnosticado recientemente. Después de 14 días se debe verificar la respuesta al tratamiento, interviniendo con una biopsia por punción en la médula.

Inducción a la remisión	Días del ciclo
Citarabina 100mg/m ² SC, IV para infusión continua de 24 horas	1 a 7
Daunorrubicina 45-60 mg/m ² SC, IV para infusión de 30 minutos, cada 24 horas durante 3 días	1,2,3
Oidarubicina 12 mg/m ² SC, IV para infusión de 30 minutos, cada 24 horas	1,2,3

Tabla 4. Esquema de inducción (L. Cruz 2018)

Según la edad, el estado funcional y el grupo de riesgo, puede existir distintos resultados al tratamiento. La respuesta se verifica con pruebas de laboratorio en las que se confirme la existencia del 5% de mieloblastos. La enfermedad mínima residual se produce cuando se encuentra una pequeña cantidad de células enfermas. Al haber esta enfermedad, hay que someter al paciente a terapia de consolidación ya que esta enfermedad tiene un pronóstico de recaída. Para evaluar esta enfermedad mínima residual, se recomienda utilizar la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR).

La terapia de consolidación se lleva a cabo con la finalidad de alargar la vida a los pacientes ya que, si solo se aplica la terapia de inducción, los pacientes recaen de cuatro a ocho meses después de la inducción.

La quimioterapia y el trasplante de células hematopoyética autólogo o alogénico son las opciones en la terapia de consolidación. Para elegir alguna de estas opciones hay que tener en cuenta la edad del paciente, así como su estratificación por riesgo genético, en la cual se estudia las anomalías citogenéticas y moleculares ligadas a la LMA. “El European LeukemiaNet describe tres categorías de riesgo: favorable, intermedio y adverso” (L. Cruz 2018).

- Riesgo favorable: en este estrato se induce quimioterapia con dosis alta de citarabina (HiDAC) ya que se puede lograr una esperanza de vida de cuatro años. Las sesiones de quimioterapia recomendadas son tres y es preferible aplicar el tratamiento de consolidación después de la primera recaída.
- Riesgo intermedio: en este estrato se aplica la quimioterapia con HiDAC, y a continuación el trasplante de células hematopoyéticas autólogo o alogénico. En esta categoría de riesgo hay que tener mucho en cuenta los factores como la edad del individuo y las comorbilidades.
- Riesgo desfavorable: la mejor opción para este estrato es el trasplante de células hematopoyéticas de tipo alógeno. Además, si los factores lo permiten, las personas mayores aptas para el trasplante pueden recibir quimioterapia intensiva como tratamiento de inducción de remisión.

Esquema para consolidación	Días de ciclo
Citarabina 3000mg/m ² SC, IV para infusión de 3 horas, cada 12 horas, por 6 dosis	1,3,5
Recibirán un ciclo con intervalo de tres a 4 semanas, considerando su recuperación hematopoyética	
Los pacientes que cuenten con donador histocompatible se deberán referir a trasplante de células hematopoyéticas	

Tabla 5. Terapia de consolidación en LMA

En caso de que los factores no permitan que el paciente reciba las terapias antes mencionadas, el tratamiento puede contener antibióticos, control de leucocitos y transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas. El tratamiento médico menos agresivo podría ser la administración en dosis baja de citarabina. Actualmente se están desarrollando nuevos medicamentos que podrían ayudar a controlar la LMA:

Mecanismo de acción	Tipo	Agente
Citotóxicos	Agente de intercalación de ADN	Vosaroxin
	Formulación liposomal de citarabina y daunorubicina en proporción molar 5:1	CPX-351
	Nuevo nucleósido análogo oralmente biodisponible	Sapacitabine
	Agente hipometilante de acción prolongada	SG1-110
	Inhibidos de la cinasa tipo Polo	Volasertib
	Inhibidor de la enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH)-2	AG-221
	Inhibidor de enzima IDN-1	AG-120
	Mimético de BH3, inhibidor de BCL-2	ABT-199
Inhibidor de molécula pequeña	Multicinasas con actividad contra mutación FLT3 (FLT3-ITD) en leucemia mieloide aguda	Sorafenib
	Multicinasas con actividad contra mutación FLT3 (FLT-ITD) en leucemia mieloide aguda	Midostaurin
	Multicinasas con potente actividad contra FLT3-ITD	Quizartinib
	Actividad contra mutación FLT3 (FLT3-ITD y FLT3-D835)	Crenolanib
	Cinasas FLT3 y AXL	ASP2215
	Cinasas FLT3 y CDK4/6	FLX925
Anticuerpo monoclonal	Conjugación de anticuerpo monoclonal y fármaco direccionado a CD33, acarrea un dímero de pirrolobenzodiacepina (toxina)	SGN-33 ^a
	Anticuerpo monoclonal biespecífico direccionado a CD33 y CD3	AMG-330

Tabla 6. Medicamentos en desarrollo contra la LMA

CONCLUSIONES

La leucemia mieloide aguda es una enfermedad que se empieza a desarrollar en la médula ósea y que continúa diseminándose hacia la sangre, aunque también puede diseminarse hacia otras partes del organismo como a los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, el SNC e incluso hacia los testículos.

Generalmente, los síntomas de este tipo de cáncer se desarrollan en pocas semanas y van tornándose cada vez más graves. Dentro de los síntomas se incluye: piel pálida, cansancio, infecciones frecuentes y puede existir sangrado de encías o hemorragias nasales. La sintomatología se vuelve más grave en casos más avanzados con infecciones mortales o sangrado interno grave.

Al ser una enfermedad que se desarrolla con rapidez, el tratamiento se debe empezar inmediatamente después del diagnóstico confirmado. El tratamiento incluye, principalmente, quimioterapia; y también se puede necesitar radioterapia con un posterior trasplante de médula ósea o células madre. Aunque el tratamiento funcione, existe el riesgo de que la condición regrese y tenga que repetirse el tratamiento.

El pronóstico de vida para los pacientes mayores de 60 años diagnosticados es de cinco años y en casos graves menos de cinco años. Los pacientes niños diagnosticados tienen mejor pronóstico que los adultos mayores.

REFERENCIAS

Barona Zamora, David Israel. «Leucemia Mieloide Aguda.» UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO, Ambato, 2015.

<http://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/14097/2/Leucemia%20Mieloide%20Aguda.pdf>

Cruz, Dr. Calixto Hernández. «LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.» 2012.

<https://es.scribd.com/document/79726357/LEUCEMIA-MIELOIDE-AGUDA>

F, Leyto-Cruz. «Leucemia mieloide aguda.» *Revista de Hematología Mexico*, enero 2018.

<http://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2018/re181d.pdf>

Harrison. *Principios de Medicina Interna 19ª Ed.* McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A., 2016.

Rubio, Javier Suela. «Estudio genómico de la leucemia mieloide aguda.» Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, 2008.

https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/1786/5426_suela_rubio_javier.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Vicente, Dr. «Leucemia Mieloide Crónica.» 2007.

<https://es.scribd.com/document/6829335/Dr-Vicente-Leucemia-Mieloide-Cronica-Alicia>