

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

Leucemia linfoblastica aguda

Autor

Cristopher Jhon Guamba Inga

Curso & Paralelo

Cuarto "B"

Asignatura

Fisiopatología

Fecha

02/12/2018

Manta- Manabí - Ecuador



Resumen

La leucemia linfoblástica aguda, un trastorno maligno de las células progenitoras linfoides, afecta tanto a niños como a adultos, con una prevalencia máxima entre las edades de 2 y 5 años. El progreso constante en el desarrollo de tratamientos efectivos ha conducido a una tasa de curación de más del 80% en los niños, creando oportunidades para enfoques innovadores que preservarían las ganancias pasadas en la supervivencia libre de leucemia al tiempo que reducirían los efectos secundarios tóxicos de los regímenes intensivos actuales. Los avances en nuestra comprensión de la patobiología de la leucemia linfoblástica aguda, impulsada por las tecnologías moleculares emergentes, sugieren que los fármacos dirigidos específicamente a los defectos genéticos de las células leucémicas podrían revolucionar el tratamiento de esta enfermedad. Mientras tanto, se están realizando estudios para determinar los eventos precisos que tienen lugar en la génesis de leucemia linfoblástica, para mejorar la aplicación clínica de factores de riesgo conocidos y agentes antileucémicos, y para identificar regímenes de tratamiento que podrían aumentar las tasas de curación generalmente bajas en adultos y subgrupos de niños con leucemia de alto riesgo.

Palabras claves: Patobiología, antileucemicos

Summary

Acute lymphoblastic leukaemia, a malignant disorder of lymphoid progenitor cells, affects both children and adults, with peak prevalence between the ages of 2 and 5 years. Steady progress in development of effective treatments has led to a cure rate of more than 80% in children, creating opportunities for innovative approaches that would preserve past gains in leukaemia-free survival while reducing the toxic side-effects of current intensive regimens. Advances in our understanding of the pathobiology of acute lymphoblastic leukaemia, fuelled by emerging molecular technologies, suggest that drugs specifically targeting the genetic defects of leukaemic cells could revolutionise management of this disease. Meanwhile, studies are underway to ascertain the precise events that take place in the genesis of acute lymphoblastic leukaemia, to enhance the clinical application of known risk factors and antileukaemic agents, and to identify treatment regimens that might boost the generally low cure rates in adults and subgroups of children with high-risk leukaemia

1. INTRODUCCION

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una transformación que resulta de una proliferación clonal de precursores linfoides (linfoblastos), que infiltra médula ósea, produce un grado variable de pancitopenia, puede comprometer diferentes órganos y/o sistemas y causa la muerte por hemorragia y/o infección. Las células de leucemia usualmente invaden la sangre con bastante rapidez. Luego se pueden diseminar a otras partes del cuerpo, incluidos los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) y los testículos (en los hombres). Otros tipos de cáncer también pueden comenzar en estos órganos y luego propagarse a la médula ósea, pero estos cánceres no son leucemia. El término "agudo" significa que la leucemia puede progresar rápidamente y, si no se trata, probablemente sería fatal en unos pocos meses. Linfocítico significa que se desarrolla a partir de formas tempranas (inmaduras) de linfocitos, un tipo de glóbulo blanco. (Review 2014)

Mientras que el 80% de la LLA ocurre en niños, representa una enfermedad devastadora cuando ocurre en adultos. La incidencia de ALL sigue una distribución bimodal, con el primer pico en la infancia y un segundo pico alrededor de los 50 años. Si bien las estrategias de intensificación de la dosis han conducido a una mejora significativa en los resultados para los pacientes pediátricos, los datos que muestran tasas de curación superiores al 80% para los niños tratados en centros modernos, la mayoría de los cuales llevarán vidas productivas saludables como sobrevivientes de cáncer a largo plazo. el pronóstico para los ancianos sigue siendo muy malo. A pesar de una alta tasa de respuesta a la quimioterapia de inducción, solo 30 a 40% de los pacientes adultos con LLA lograrán una remisión a largo plazo. (terwilliger 2017).

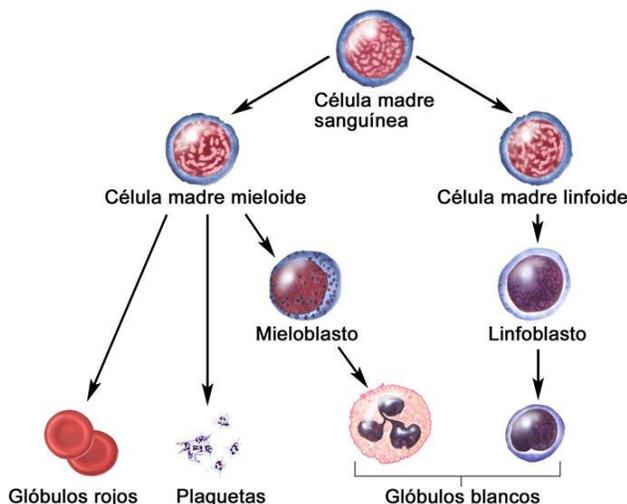
2. DESARROLLO

A. Epidemiología

La LLA constituye el 25% de los tumores y el 75% de las leucemias en la edad pediátrica. El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años de edad. En cuanto al sexo, la LLA predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal. Las diferencias geográficas son notables en esta enfermedad; mientras que, en los países menos desarrollados, como Norte de África y Oriente Medio, predominan los linfomas y las LLA de estirpe T, en los países industrializados la LLA de estirpe B es, con diferencia, la más frecuente de las hemopatías malignas. Este hecho se ha relacionado con la mayor facilidad para la exposición a determinados agentes medioambientales “leucemógenos” en los países industrializados. En los países con poblaciones heterogéneas, se ha observado una mayor incidencia de LLA en la raza blanca. (Atienza 2016).

Se desconocen los eventos patogénicos precisos que conducen al desarrollo de leucemia linfoblástica aguda. Solo unos pocos casos están asociados con síndromes genéticos predisponentes hereditarios, como el síndrome de Down, el síndrome de Bloom, la ataxia-telangiectasia y el síndrome de rotura de Nijmegen, o radiación ionizante o exposición a fármacos quimioterapéuticos. (Pui 2008).

B. Fisiopatología



© 2007 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights

Se cree que la leucemia linfoblástica aguda se origina a partir de varias lesiones genéticas importantes en las células progenitoras de la sangre que se comprometen a diferenciarse en la vía de las células T o B, incluidas las mutaciones que imparten la capacidad de auto-renovación

ilimitada y las que conducen a detención precisa del desarrollo en función del estadio. En un niño con LLA, hay demasiadas células madre que se transforman en linfoblastos, linfocitos B o linfocitos T. Las células no funcionan como los linfocitos normales y no logran combatir muy bien las infecciones. Estas son células cancerosas. Además, a medida que aumenta la cantidad de células de leucemia en la sangre y la médula ósea, hay menos lugar para los glóbulos blancos, los glóbulos rojos y las plaquetas sanas. Esto puede producir infecciones, anemia y sangrados fáciles. En algunos casos, la primera mutación en una leucemia linfoblástica aguda manifiesta podría surgir en una célula madre hemopoyética que posee capacidad de desarrollo multilinaje. Las células implicadas en la leucemia linfoblástica aguda tienen reordenamientos clonales en sus genes de inmunoglobulina o receptor de células T y expresan moléculas receptoras de antígeno y otros glicoproteínas de la superficie celular ligadas a la diferenciación que recapitulan en gran medida las de células progenitoras linfoides inmaduras en las etapas tempranas de desarrollo de los linfocitos T y B normales.

El tema dominante de la investigación contemporánea en patobiología de la leucemia linfoblástica aguda es comprender resultados de las lesiones genéticas que surgen con frecuencia, en términos de sus efectos sobre la proliferación celular, la diferenciación y la supervivencia, y luego diseñar tratamientos dirigidos selectivamente contra los productos genéticos alterados a los que los clones leucémicos se han vuelto adictos. *(Pui 2008)*

La mayoría de las manifestaciones clínicas de la LLA reflejan la acumulación de células linfoides malignas y poco diferenciadas dentro de la médula ósea, la sangre periférica y los sitios extramedulares. La presentación puede ser inespecífica, con una combinación de síntomas constitucionales y signos de insuficiencia de la médula ósea. Los síntomas comunes incluyen "síntomas B" sangrado fácil o moretones, fatiga, disnea e infección. La participación de sitios extramedulares comúnmente ocurre y puede causar linfadenopatía, esplenomegalia o hepatomegalia en el 20% de los pacientes. La afectación del

SNC en el momento del diagnóstico se produce en 5 a 8% de los pacientes y se presenta con mayor frecuencia como déficit de nervios craneales o meningismo.

C. Causas y factores de riesgo

Las causas de la LLA no son claras. Se han asociado algunos factores con un riesgo mayor de presentar la enfermedad. Uno de esos factores es la exposición a altas dosis de radiación, la cual se estudió cuidadosamente en los sobrevivientes de las detonaciones de las bombas atómicas en Japón. Las tasas de incidencia de LLA varían según el entorno. Las tasas de incidencia de leucemia son más altas en los países de mayor desarrollo y en los grupos de mayor nivel socioeconómico. Estos y otros hallazgos han llevado a la hipótesis de que disminuir la exposición de los niños a las infecciones bacterianas durante el primer año de vida puede aumentar el riesgo de LLA en la niñez. Sin embargo, hay otros beneficios de evitar las infecciones bacterianas durante el primer año de vida que salvan vidas. Un niño que ha sido sometido a múltiples radiografías de diagnóstico posiblemente corra un riesgo un poco mayor de presentar LLA; no obstante, es necesario realizar más estudios para confirmar las conclusiones de esta investigación médica. Es posible que un tratamiento previo de quimioterapia y radioterapia sea la causa de la LLA en adultos. Los científicos siguen estudiando posibles conexiones con el estilo de vida o con factores del medio ambiente. Las investigaciones apoyan la idea de que pueden estar involucrados varios factores complejos. Un estudio demostró que los niños expuestos a pesticidas agrícolas, aplicados cerca de sus casas, pueden presentar un aumento significativo del riesgo de LLA. Los hallazgos de otros estudios no han sido definitivos, lo cual es confuso para los pacientes y sus familias. Es posible que se pregunten qué podrían haber hecho para evitar la enfermedad; desafortunadamente, hasta este momento, no hay una respuesta a esa pregunta. Algunos casos de ALL están relacionados con una mutación en un linfocito que ocurre durante la etapa prenatal (en el útero). La leucemia generalmente se diagnostica en la primera infancia o durante los primeros años posteriores al nacimiento. Sin embargo, en algunos casos, pueden pasar años antes de que se presente la enfermedad. Parece que

en el caso de la LLA pueden aparecer anomalías genéticas adicionales después del nacimiento que permiten la proliferación celular descontrolada necesaria para provocar la enfermedad, ya que se hallan más mutaciones en el útero que casos de LLA en niños. (Hernández s.f.)

D. CLINICA

La presentación clínica de los pacientes con LLA refleja la infiltración de la médula ósea por parte de los blastos y la extensión extramedular de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con la insuficiencia medular: anemia, trombopenia y neutropenia.

Otros signos y síntomas que pueden presentarse en las personas con ALL son:

- Palidez a causa de la anemia
- Signos de sangrado causado por un conteo muy bajo de plaquetas, que incluyen
- Moretones o hematomas que se presentan sin motivo aparente o debidos a una lesión menor
- Sangrado prolongado por cortaduras leves
- Infecciones leves frecuentes
- Molestias en los huesos o las articulaciones
- Agrandamiento del bazo, del hígado o de los ganglios linfáticos.

E. Diagnostico

Ante un paciente con sospecha de leucemia, debemos realizar una buena anamnesis en busca de signos y síntomas compatibles con el fracaso hematopoyético o la infiltración extramedular. La exploración debe ser exhaustiva y minuciosa. (Stephen, 2015)

Pruebas usadas para diagnosticar y clasificar ALL:

Análisis de sangre: Generalmente las muestras de sangre para las pruebas de detección de ALL se toman de una vena del brazo. Recuento sanguíneo completo

y examen de células sanguíneas (frotis de sangre periférica): el hemograma completo mide el número de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas. Esta prueba se hace a menudo junto con un diferencial, que indica los números de los diferentes tipos de glóbulos blancos. Estas pruebas a menudo son las primeras que se realizan en pacientes cuando se sospecha tienen un problema sanguíneo. La mayoría de los pacientes con ALL tienen demasiados glóbulos blancos inmaduros en la sangre e insuficientes glóbulos rojos o plaquetas. Muchos de los glóbulos blancos serán linfoblastos (blastos), los cuales son linfocitos inmaduros que no se encuentran normalmente en el torrente sanguíneo. Los linfoblastos no funcionan como los glóbulos blancos maduros normales.

Pruebas de médula ósea: las muestras de médula ósea se obtienen por aspiración y biopsia de la médula ósea, pruebas que generalmente se hacen al mismo tiempo. Generalmente las muestras se toman de la parte posterior del hueso de la pelvis (cadera), aunque en algunos casos se pueden tomar del esternón o de otros huesos. Estas pruebas de médula ósea se usan para ayudar a diagnosticar la leucemia. También se pueden repetir posteriormente para determinar si la leucemia está respondiendo al tratamiento.

Un diagnóstico de ALL generalmente requiere que al menos de 20 a 30% de las células de la médula ósea sean blastos. En circunstancias normales, los blastos nunca son más del 5% de las células de la médula ósea.

Pruebas cromosómicas: Las células humanas normales contienen 23 pares de cromosomas (conjuntos de ADN). En algunos casos de leucemia, las células presentan cambios cromosómicos. A veces una parte de un cromosoma está ausente.

Con más frecuencia en LLA, dos cromosomas intercambian algo de su ADN, de manera que esa parte de un cromosoma se adhiere a parte de un cromosoma diferente. Esto se conoce como translocación. El cambio cromosómico más común en la ALL de adultos es una translocación entre los cromosomas 9 y 22 que da como resultado un cromosoma 22 más corto (llamado cromosoma Filadelfia).

Aproximadamente uno de cada cuatro adultos con LLA tiene esta anomalía en sus células leucémicas. Este cambio es especialmente importante, ya que puede ser atacado con ciertos medicamentos.

Punción lumbar: La LLA se puede propagar al área que rodea el cerebro y la médula espinal. Para confirmar esta propagación, los médicos extraen una muestra de líquido de esa área para realizar un examen.

Tomografía computarizada: Este estudio puede ayudar a detectar si cualquiera de sus ganglios linfáticos u órganos está agrandado. Generalmente no se necesita para diagnosticar la ALL, pero puede hacerse si su médico sospecha que están creciendo células leucémicas en un órgano, como su bazo. (*American Cancer Society; 2016*).

F. Tratamiento

Los tipos principales de tratamiento para LLA son:

- Quimioterapia para la leucemia linfocítica aguda

La quimioterapia para la leucemia linfocítica aguda LLA usa una combinación de medicamentos contra el cáncer. Estos medicamentos se administran en tres fases, usualmente durante el curso de aproximadamente 2 años. Con más frecuencia, estos medicamentos se inyectan en una vena, en un músculo, debajo de la piel, o se toman por boca. (*Advani 2014*)

Los medicamentos que se usan más comúnmente incluyen			
Vincristina	Citarabina L asparaginasa Etopósido	6-mercaptopurina	Ciclofosfamida
Daunorubicina	Tenipósido	Metotrexato	Prednisona

- Terapia dirigida para la leucemia linfocítica aguda

Estos medicamentos funcionan de distinta manera que los que se usan comúnmente en la quimioterapia. Generalmente originan diferentes efectos

secundarios y suelen ser menos severos. Con frecuencia, a estos medicamentos se les conoce como terapia dirigida. Algunos de estos medicamentos pueden ser útiles en ciertos casos de leucemia linfocítica aguda. Aproximadamente uno de cada cuatro pacientes adultos con LLA tienen células leucémicas con el cromosoma Filadelfia. El cromosoma Filadelfia y el gen BCR-ABL también se encuentran en las células de una leucemia diferente. Las células con el gen BCR-ABL producen una proteína anormal que fomenta el crecimiento celular. Se han desarrollado medicamentos para atacar esta proteína. Estos medicamentos se llaman inhibidores de tirosina quinasa e incluyen imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib. En estudios con pacientes cuyas células de LLA contienen el cromosoma Filadelfia, agregar uno de estos medicamentos de quimioterapia ayuda a que más pacientes logren estar en remisión después del tratamiento. Continuar el tratamiento con estos medicamentos también puede ayudar a evitar que la leucemia regrese.

Estos medicamentos se toman diariamente en forma de pastillas. Los efectos secundarios posibles incluyen diarrea, náuseas, dolores musculares, cansancio y erupciones en la piel, los cuales son habitualmente leves.

- **Altas dosis de quimioterapia y trasplante de células madre para la leucemia linfocítica aguda**

Un trasplante de células madre permite que los médicos usen dosis más altas de quimioterapia para eliminar las células cancerosas. Después de terminar estos tratamientos, el paciente recibe un trasplante de células madre productoras de sangre para restablecer la médula ósea.

Las células madre productoras de sangre que se usan para un trasplante se obtienen ya sea de la sangre de la médula ósea. Con más frecuencia, las células madre que se usan provienen de la sangre.

3. CONCLUSIONES

La LLA es una enfermedad potencialmente mortal especialmente para los niños, pero gracias a los avances tecnológicos en la medicina la tasa de curación de la LLA infantil se acerca al 100%, los principales desafíos serán identificar a las personas que requieren una terapia menos intensiva para lograr la cura y refinar los regímenes complejos y tóxicos para incorporar enfoques más simples y seguros que resultarán en una alta calidad de vida junto con supervivencia a largo plazo.

Bibliografía

- Advani. «Society, American Cancer.» 2014. <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/tratamiento/quimioterapia.html#referencias>.
- Atienza, Lassaletta. «Leucemias. Leucemia.» 2016.
- DeGennaro, Louis J. «Leukemia and Linfoma Society.» 2015. https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_all.pdf.
- Hernández, Calixto. «LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA.» Manual de Prácticas Médicas, s.f.
- Hunger, Stephen P. «Acute Lymphoblastic Leukemia in Children.» *The new england journal of medicine*, s.f.: 1541-1552.
- Méndez, Juan Rafael Labardini. «ONCOGUIA.» 2016. <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1327325695.pdf>.
- Muñoz, Eduardo Terreno. 2016. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/142_GPC_LEUCEMIA_LINFOBLASTICA/Imss_ER.pdf.
- Pui, Ching-Hon. «Acute lymphoblastic leukaemia.» 2008.
- Review, Last Medical. «American Cancer Society.» 2 de diciembre de 2014. <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8669.00.pdf>.
- SOCIETY, AMERICAN CANCER. «Acute Lymphocytic Leukemia.» 2014.
- terwilliger. *Blood Cancer Journal* . 2017. <https://www.nature.com/articles/bcj201753> (último acceso: 29 de Noviembre de 2018).