

Leucemia en adultos: Aspectos generales y de diagnóstico -2022-

Especial para *Galenus* - Revista para los médicos de Puerto Rico

Adaptado de National Cancer Institute de NIH,
CDC y American Cancer Society

Con las limitaciones propias de ser este un resumen breve, indicamos a continuación varios detalles sobre la clasificación y el diagnóstico de algunas formas de leucemia, así como las expectativas terapéuticas.

Clasificación y aspectos estadísticos

Para clasificar las leucemias hay distintos enfoques:

- El sistema de la Organización Mundial de la Salud (*WHO/OMS*) de 2016 (*Classification for Hematopoietic Neoplasms*) considera aspectos clínicos, morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos. Incluir los métodos de inmunohistoquímica y de biología molecular es hoy un requisito *sine qua non* para la clasificación y el posterior manejo de los pacientes con leucemia; y
- El sistema FAB (francés, estadounidense y británico) –basado en la morfología de los leucocitos anormales– es más sencillo, pero menos preciso (con un margen de error de un 20%).

En general, el tipo de leucemia se suele definir como:

- Mieloide o linfoide: según el linaje predominante de las células malignas; y
- Aguda o crónica: según el porcentaje de blastos o células leucémicas en médula ósea o en sangre. Las agudas tienen células poco diferenciadas – por lo general: blastocitos– y se dividen en leucemia linfoblástica aguda (ALL) y leucemia mieloide aguda (AML). Las crónicas (CLL y CML) tienen células más maduras y suelen mostrar leucocitosis, con o sin citopenia, a veces en asintomáticos.

La American Cancer Society (ACS) estimó para 2020 en los Estados Unidos cerca de 60,530 casos nuevos de leucemia –de todo tipo– en adultos y niños, y unas 23,100 muertes. También estimó la distribución de nuevos casos por su tipo de la siguiente manera:

- Leucemia mieloide aguda (AML): 33%;
- Leucemia linfoblástica aguda (ALL): 10%;
- Leucemia mieloide crónica (CML): 14%;
- Leucemia linfocítica crónica (CLL): 35%; y
- Otras leucemias: 8%.

También se deben considerar:

- Síndrome mielodisplásico (MDS): trastorno con mutaciones de las células madre hematopoyéticas que causan insuficiencia progresiva de la médula ósea, pero con una proporción de blastos que no es suficiente (menos de 20%) para definir una AML. Del 40% al 60% de los casos evolucionan a AML; y
- Reacción leucemoide: ocurre cuando el recuento de neutrófilos está sobre 50,000/mcL, sin que haya una transformación maligna de una célula madre hematopoyética. Puede tener como etiología otro cáncer o alguna infección sistémica. Por lo general, la causa es clara (se debe de diferenciar bien de una CML o de una leucemia neutrofílica crónica).

Factores de riesgo para la leucemia

El riesgo de una leucemia aumenta en caso de:

- Antecedente de exposición a radiación ionizante o a sustancias químicas (algunos pesticidas, benceno, productos en el humo del tabaco, etc.). La exposición puede ocasionar leucemias agudas;
- Tratamiento previo con ciertos medicamentos anti-neoplásicos (algunos alquilantes, hidroxiurea, melfalán, entre otros). Pueden provocar t-AML, un tipo de AML –llamada t por “terapia”–;
- Infecciones virales (por ejemplo, el virus linfotrópico T humano, el virus Epstein Barr, etc.). Es raro y causa ciertas formas de ALL (más en Asia o África donde estas infecciones son más comunes);
- Antecedentes de trastornos hematológicos como síndromes mielodisplásicos y neoplasias mieloproliferativas, que pueden provocar AML;
- Condiciones genéticas preexistentes (por ejemplo, anemia de Fanconi, ataxia-telangiectasia, síndrome de Down, xerodermia pigmentosa, síndrome de Li-Fraumeni), que pueden predisponer a AML y ALL;
- Edad: más de la mitad de los pacientes con AML tienen más de 65 años.

Diagnóstico

La leucemia implica la producción excesiva (maligna)

de leucocitos inmaduros o anormales; esto llega a suprimir la producción de células sanguíneas normales y lleva a la sintomatología de las citopenias.

Algunos pacientes –en particular aquellos con AML– pueden mostrar síntomas inespecíficos, como astenia, fiebre, pérdida de peso, cefaleas, dolores, disnea, infecciones, adenopatías, sangrados, entre muchos otros.

Además de la evaluación clínica y del examen físico, se pueden requerir varias pruebas, entre ellas:

- Hemograma completo y examen de células sanguíneas (frotis de sangre periférica);
- Citometría de flujo;
- Otros análisis de sangre;
- Biopsia de médula ósea;
- Exámenes microscópicos rutinarios;
- Citogenética;
- Hibridación in situ con fluorescencia; y
- Pruebas moleculares, etc.

Avances en tratamiento

El tratamiento clásico para algunas presentaciones de leucemia con quimioterapia, radioterapia y trasplante de células madre se ha visto ampliado desde las dos últimas décadas con las terapias dirigidas, que ya son parte del tratamiento estándar –en distintas combinaciones, según cada caso–. Sin embargo, esto requiere siempre un diagnóstico preciso, ya que para algunas presentaciones hay alternativas optimistas y, para otras formas, el pronóstico sigue siendo pobre.

La ALL suele progresar velozmente y requiere tratamiento rápido. Las quimioterapias suelen tener serios efectos secundarios en pacientes de edad avanzada, por lo que las terapias dirigidas podrían ser una alternativa. Se investiga para verificar cuál podría ser la mejor combinación en pacientes de edad avanzada con ALL de células B precursoras:

- Ya se aprobó un tipo de células CAR-T para adultos jóvenes y niños, y se evalúa su uso en adultos; y
- Se aprobó también un segundo tipo de tratamiento con células CAR-T en adultos con ALL de células B que tuvieron recaída o que no tuvieron respuesta, y se evalúa también su uso en casos de ALL para posponer o reemplazar el trasplante de células madre en pacientes de edad avanzada o frágiles.

La AML suele ser agresiva y más difícil de tratar. Se busca determinar, en base a la secuencia genómica, el mejor tratamiento para cada caso (ya sea quimioterapia, terapia dirigida, trasplante de células madre o una combinación de ellos). Ya hay varias terapias dirigidas aprobadas, como enasidenib, ivosidenib, venetoclax, gemtuzumab ozogamicin, midostaurin, gilteritinib y glasdegib. También se estudian otras alternativas nuevas para bloquear las proteínas que la AML necesita para su desarrollo, para buscar formas de hacer que las células cancerosas se tornen más vulnerables al tratamiento, para hallar sustancias que pueden alterar la activación o desactivación de genes en MDS y AML, y para buscar combinaciones que puedan ayudar a prolongar la vida de personas de edad avanzada al evitar o disminuir los efectos adversos del tratamiento para AML o MDS.

En el caso de la leucemia mieloide crónica (CML), muchos pacientes tienen el cromosoma Philadelphia que produce proteínas anormales que pueden ser bloqueadas por las terapias dirigidas –como imatinib, nilotinib, dasatinib y ponatiniv–, pudiéndose lograr una expectativa de vida normal. También se investiga si el agregar inmunoterapia a la terapia dirigida puede contribuir en casos más difíciles.

En la leucemia linfocítica crónica (CLL), los estudios han demostrado beneficios con ibrutinib al interrumpir un receptor hiperactivo de las células B. De acuerdo a la edad, se puede dar en combinación con rituximab. En 2019, se aprobó el régimen con venetoclax y obinutuzumab, y hay estudios de combinaciones con estos dos últimos y/o ibrutinib, así como con otros con células CAR-T.

Comentario

El diagnóstico y la clasificación precisos son esenciales para poder definir la mejor alternativa terapéutica, más aún en el caso de las leucemias, donde se viene generando una revolución en el tratamiento con las terapias dirigidas. 

Referencias

- Arber DA, Orazi A, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405.
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults. *Blood*. 2017 Jan 26;129(4):424-47.
- Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Blood Adv*. 2020 Aug 11;4(15):3528-49.
- National Cancer Institute. Cancer stat facts: leukemia - acute myeloid leukemia (AML). NCI, NIH. May, 2022.