

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Leucemia aguda mieloide: Diagnóstico y tratamiento

*P. Lira V.

La Leucemia Aguda Mieloide, también denominada Leucemia Aguda no Linfática para diferenciarla de la Leucemia Linfática Aguda que se presenta generalmente en el niño, es una enfermedad neoplásica que se presenta esencialmente en el adulto y que se caracteriza por una proliferación maligna de origen clonal que se forma en células multipotenciales mieloides y que compromete especialmente blastos de origen granulocítico y otras células de la línea mieloide.

La proliferación neoplásica de las células malignas mieloides determina una acumulación de células incompetentes que son insensibles a los mecanismos reguladores y que reemplazan y reprimen a las células granulocíticas normales determinando una disminución de la producción de neutrófilos maduros y también de eritrocitos y plaquetas con lo que se produce anemia, neutropenia y trombocitopenia y además infiltración de tejidos como ganglios linfáticos, bazo, hígado y otros tejidos vitales.

Si el proceso no es controlado se determina un curso progresivo que lleva a la muerte del paciente en pocos meses.

CLASIFICACION

El grupo FAB (French American British) ha clasificado la leucemia aguda no linfática o leucemia aguda mieloide en diferentes tipos dependiendo de su morfología en sangre o médula ósea y de tinciones citoquímicas diversas; esto ha permitido clasificarla en 7 tipos diferentes: FAB M1 en la que existe una leucemia sin maduración con predominio de mieloblastos o blastos indiferenciados, FAB M2 en la cual existe una parcial maduración con presencia de algunas células más allá de blastos, esencialmente promielocitos y algunos mielocitos, FAB M3 o leucemia aguda promielocítica en la cual hay gran predominio de promielocitos patológicos con intensas granulaciones azurófilas y bastones de Auer, FAB M4 o mielomonocítica, una de las más comunes y que se caracteriza por la presencia de elementos mieloides y monocíticos inmaduros, FAB M5 o leucemia aguda monocítica en la cual predominan los precursores de la serie monocitaria, FAB M6 o eritroleucemia en la cual existe una proliferación neoplásica y elementos inmaduros de la serie granulocítica y eritroblástica, y FAB M7 que es la de más reciente descripción, o leucemia aguda megacarioblástica que se caracteriza por la presencia de precursores de la serie megacariocítica.

Las características clínicas más comunes de presentación de esta enfermedad son la sensación de fatiga, malestar general y debilidad, como manifestaciones de

* *Departamento de Hematología y Oncología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

síndrome anémico de evolución aguda o sub aguda, la existencia de fiebre, tanto como manifestación tumoral como secundaria a infecciones de diverso tipo; la existencia de síndrome hemorrágico caracterizado por hemorragia de piel y mucosa secundaria a trombopenia, pudiendo agregarse manifestaciones hemorrágicas más severas como ocurre en la leucemia aguda promielocítica asociada a coagulación intravascular diseminada. La existencia de baja de peso importante y dolor óseo no son características comunes y evidentes, al menos al comienzo de la enfermedad.

Al examen físico destacan las manifestaciones de anemia en diversos territorios, como conjuntivas, piel, aparato cardiopulmonar, la evidencia del síndrome hemorrágico con equimosis, petequias y hemorragia en mucosas, la presencia de esplenomegalia que ocurre en un porcentaje de los casos, así como también de adenopatías.

En caso de hiperleucocitosis, en general sobre 100.000 xµl en sangre periférica, pueden ocurrir manifestaciones debido a la oclusión de vasos sanguíneos y hemorragia en órganos, esencialmente en el sistema nervioso central, determinando cefalea intensa o muerte brusca por hemorragia o manifestaciones de distress respiratorio debido a leucoestasia a nivel del territorio vascular pulmonar, lo que obliga a un tratamiento rápido y enérgico para reducir la cantidad de leucocitos a fin de evitar estas complicaciones.

DIAGNOSTICO

Tradicionalmente el diagnóstico se ha basado en el análisis de la morfología de sangre o de médula ósea que permite, en la gran mayoría de los casos, el diagnóstico de la enfermedad y la caracterización en subtipos desde M1 a M7. A pesar de esto el diagnóstico actual de leucemia aguda debe basarse también en otros tipos de estudios como tinciones citoquímicas, examen histológico en médula ósea, especialmente en casos de punción esternal en blanco, estudio inmunológico con anticuerpos monoclonales y estudio histoquímico en biopsia de médula ósea.

En décadas pasadas el diagnóstico preciso no tenía un mayor sentido dado el pésimo pronóstico de la afección, pero con el advenimiento de nuevas modalidades de tratamiento y particularmente de esquemas de

quimioterapia que permiten un alto porcentaje de remisión completa, se ha hecho necesario una mayor precisión para identificar la leucemia y subtipos de ella, para comparar los resultados de diferentes modalidades de tratamiento entre los grupos que se dedican al manejo de esta enfermedad.

En cuanto a las características de laboratorio, la anemia y trombocitopenia son casi constantes en los diferentes tipos de leucemia aguda mieloide; existe leucocitosis en aproximadamente la mitad de los pacientes y leucocitos normales o leucopenia en una proporción similar. En cuanto al análisis citológico, es importante destacar el valor de una adecuada y cuidadosa visión del frotis de sangre periférica con las tinciones habituales en la búsqueda de blastos, especialmente en pacientes que se presentan con citopenias y particularmente leucopenia ya que la identificación de blastos permitirá distinguir una insuficiencia medular de una leucemia aguda.

El diagnóstico definitivo de la leucemia se establece por el estudio de médula ósea en el cual se encuentra una proporción de más de 30% de blastos en médulas hipercelulares; en ocasiones, el análisis de biopsias revela áreas de hipoplasia o incluso de mielofibrosis.

En el diagnóstico realizado en mielograma por punción esternal el análisis cuidadoso del aspirado permitirá no sólo una adecuada identificación de la enfermedad y caracterización del tipo de leucemia sino también realizar estudios citoquímicos, citogenéticos e inmunológicos con anticuerpos monoclonales. Al mismo tiempo la biopsia de médula ósea será de importancia en los pacientes en los cuales no se pueda obtener una adecuada muestra por aspiración esternal y permitirá también realizar estudios citoquímicos e inmunohistoquímicos para caracterizar mejor la enfermedad.

Entre las diversas técnicas citoquímicas que han sido útiles en la caracterización de la leucemia aguda mieloide están la tinción de mieloperoxidasas, el Sudan, tinción citoquímica similar a las peroxidases, las tinciones a esterasas de diverso tipo que son esencialmente positivas en leucemias agudas FAB M1 a M4 y el PAS en casos de eritroleucemia.

Otra técnica citoquímica desarrollada para la identificación de leucemia aguda M7 o megacariocítica es la de peroxidasa plaquetaria.

Otro elemento útil en el diagnóstico ha sido el de-

sarrollo de anticuerpos monoclonales que identifican marcadores de superficie; en general se ha demostrado que existe una fidelidad en el sentido que las células leucémicas expresan antígenos de superficie similares a las células normales de su misma línea y para ello se han desarrollado diversos anticuerpos monoclonales entre ellos el 12 y B4 para los linfocitos B, el T1 y T11 para linfocitos T, el J5 que identifica el antígeno común para leucemia linfática aguda, el My7 y My9 útiles para clasificar leucemias agudas de estirpe granulocítica o monocítica y también anticuerpos monoclonales para identificar plaquetas y megacariocitos. Los anticuerpos monoclonales no solamente se han desarrollado como un elemento útil en el diagnóstico sino que también existen experiencias preliminares de uso terapéutico tanto en leucemia aguda como en linfomas usando el anticuerpo solo o con inmunocombinados.

Estudios cromosómicos de alta resolución revelan que sobre 95% de los casos tienen y trastornos cromosómicos. Algunos cambios cromosómicos están asociados a ciertos tipos de leucemia como sucede en la traslocación 8:21 frecuente en la leucemia aguda FAB M2, y la traslocación 15:17 en la M3.

En el diagnóstico hay otros aspectos que aunque conocidos merecen destacarse como son la importancia de un estudio bioquímico general para precisar la presencia de trastornos metabólicos como hiperuricemia que puede ser agravada ante un tratamiento llevando a un compromiso severo de la función renal, la existencia de una diabetes como enfermedad asociada que puede contribuir a la morbilidad, especialmente en estos pacientes con tendencia a infecciones, el estudio de hemostasia en casos que orienten a la presencia de una coagulación intravascular diseminada característica de la leucemia aguda promielocítica FAB M3 donde se plantea el uso urgente de heparina para inhibir el proceso y los niveles de potasio plasmático que pueden elevarse en el caso de lisis tumoral.

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento es lograr la remisión completa de la enfermedad, definida como la completa desaparición de leucemia desde un punto de vista clínico y de laboratorio. Esto es generalmente conseguido cuando el número de células leucémicas

residuales está por debajo de 10.

Esta remisión completa no significa la total erradicación de las células leucémicas ya que como hemos señalado persiste una población que no es posible detectar por métodos usuales.

Para lograr una remisión completa de la enfermedad es necesario usar altas dosis de drogas antileucémicas, y esto es lo que se entiende como terapia de inducción. Una vez que se logra la remisión completa, la estrategia habitual es dar quimioterapia adicional en forma de terapia de consolidación o intensificación precoz, mejor llamada quimioterapia postinducción, con el objeto de erradicar la población de células leucémicas residuales. Posteriormente el paciente puede recibir quimioterapia de mantención que significa la administración continua o intermitente de drogas antileucémicas, generalmente en menores dosis que las utilizadas en los esquemas de inducción o de postinducción, con el objeto de ir determinando progresivamente la muerte de células leucémicas residuales hasta llegar a la última célula leucémica lo que significaría la curación de la enfermedad.

Un segundo objetivo en el tratamiento de la leucemia aguda y muy importante, es la profilaxis de las complicaciones que en su gran mayoría ocurren en la fase de inducción y son causa de muerte especialmente por infecciones asociadas en una fase en la cual existe una severa neutropenia, para lo cual se deben adoptar conductas tanto preventivas como curativas que evitarán complicaciones como infecciones, hemorragia, síndrome de lisis tumoral, hiperleucocitosis, e insuficiencia renal.

Todo esto significa que el manejo de la leucemia aguda debe enfocarse desde un punto de vista multidisciplinario en el cual participen no solamente hematólogos sino todo un equipo de enfermeras, nutricionistas y especialistas, adecuado para el mejor manejo de la enfermedad y sus complicaciones.

En el paciente ya diagnosticado y que deberá ser tratado deben analizarse cuidadosamente sus condiciones clínicas y metabólicas y también buscar evidencias de enfermedad infecciosa para reunir las condiciones más adecuadas para el tratamiento de la enfermedad. Es importante estabilizar las condiciones generales, las condiciones nutricionales, plantear profilaxis con heparina en los casos de leucemia promielocítica

... se logra obtener una remisión completa sobre el 60% de los casos, pero que es difícil lograr remisiones prolongadas por lo cual se están haciendo estudios con terapia de intensificación precoz o tardía que permitan prolongar la duración de esta remisión.

Por otra parte estudios con trasplante de médula han permitido una sobrevida prolongada en alrededor de 50% de los casos, probablemente muchos de ellos curables, lo cual abre un camino en el tratamiento de esta enfermedad.

Los linfomas malignos

... de los casos, pero que es difícil lograr remisiones prolongadas por lo cual se están haciendo estudios con terapia de intensificación precoz o tardía que permitan prolongar la duración de esta remisión.

Conceptos de diagnóstico

... de los casos, pero que es difícil lograr remisiones prolongadas por lo cual se están haciendo estudios con terapia de intensificación precoz o tardía que permitan prolongar la duración de esta remisión.

Existen diferentes formas de patología de BH

Existen diferentes formas de patología de BH lo que se debe a la presencia de diferentes tipos de células... (text continues with detailed description of B-cell lymphoma subtypes)

El sistema de clasificación de la OMS

El sistema de clasificación de la OMS para los linfomas... (text continues with details of WHO classification system)

El tratamiento en Chile... (text continues with treatment information for Chile)

Departamento Hematología... (text continues with department information)