

ONCO, guía

Leucemia Linfocítica Crónica

Juan R. Labardini Méndez, Eduardo Cervera Ceballos, Carmen Corrales Alfaro, Micaela Balbuena Martínez, Arlette Araceli Barbosa Ibarra, José Ramiro Espinoza Zamora, Omar Genaro López Navarro, Cristal Medina Pérez, Juan Ojeda Tovar, Ana Florencia Ramírez Ibarra, Silvia Rivas Vera, Sergio Arturo Sánchez Guerrero, Marianela Siñani Cárdenas, Nidia Paulina Zapata Canto, Myrna Candelaria Hernández y Jorge Cortés-Franco

Correspondencia:

Juan Rafael Labardini Méndez

Instituto Nacional de Cancerología. San Fernando #22. Col. Sección XVI, Tlalpan. C.P. 14080. México D.F.

e-Mail: labardini_juan@yahoo.com.mx

Epidemiología

La Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en países de Europa y en Estados Unidos, con una incidencia de 2 a 6 casos por 100 000 habitantes por año (1). La incidencia incrementa con la edad, más del 70% de los pacientes tiene al diagnóstico más de 65 años y menos del 2% son menores de 45 años. La relación hombres-mujeres es de 2:1 respectivamente. Es poco frecuente en latinoamericanos y aun menor en asiáticos (2). Existen pocos estudios en población mexicana, donde las series reportan entre 6.6 a 9% de las leucemias diagnosticadas en adultos; y de estos pacientes sólo cerca del 50% son población mestizo mexicana y el resto de origen o descendencia caucásica (3).

Factores de riesgo

La predisposición familiar se ha documentado en 5 a 10% de los pacientes con LLC. El riesgo aumenta dos a siete veces cuando se tiene un familiar de primer grado; además en estos pacientes la edad de diagnóstico es alrededor de los 58 años de edad, 14 años menos que la edad promedio en los casos esporádicos (1). Otro factor de riesgo es la presencia de linfocitosis monoclonal de células B, la cual se define como la presencia de linfocitos menor de $5 \times 10^9/L$ sin evidencia de afección ganglionar, con un riesgo de progresión de 1 a 2% por año (2).

Diagnóstico

La presentación clínica es muy variable, hasta 70% son asintomáticos; sin embargo, los pacientes sintomáticos pueden cursar con fatiga, anemia hemolítica autoinmune, procesos infecciosos, esplenomegalia, linfadenopatía, entre otros síntomas ambiguos. La sospecha de LLC se establece en un paciente de mayor edad, que cursa con linfocitosis y/o adenomegalia o esplenomegalia (1,4). El abordaje inicial de estos pacientes deberá tener una historia clínica con una exploración física completa y detallada; la determinación de una biometría hemática completa (BHC), química sanguínea, pruebas de función hepática y determinación de inmunoglobulinas séricas; prueba de Coombs, serología para virus de hepatitis, VIH y citomegalovirus (CMV). Así como

una radiografía de tórax y ultrasonido de abdomen (5). El diagnóstico de LLC requiere de cuenta de linfocitos mayor a $5 \times 10^9/L$ en sangre periférica, donde la clonalidad sea confirmada por citometría de flujo, por una duración de al menos tres meses. Las características morfológicas son: linfocitos maduros, pequeños, citoplasma escaso, con un núcleo denso, sin nucléolo visible y con agregados parciales de cromatina. Para el diagnóstico de linfoma de linfocitos pequeños es necesario linfocitosis (que puede ser menor de $5 \times 10^9/L$), con linfadenopatía y/o esplenomegalia, es un requisito la confirmación por biopsia (4). En el inmunofenotipo de la LLC las células coexpresan antígenos de células T como CD5 y de células B como CD19, CD20 y CD23. Cada clona expresa una sola cadena ligera de inmunoglobulina, ya sea kappa o lambda incluso al compararse con los niveles que expresan los linfocitos B normales (4) y tienen menores niveles de expresión de sIg, CD20 y CD79b (6).

Otros estudios de importancia pronóstica: Las alteraciones citogenéticas se encuentran en el 80% de los pacientes, y pueden ser observadas por FISH; las más frecuentes son del(13q14.1), +12, del(11q), del 6(q) y del(17p) (6). La presencia de la del(17p) (5 a 10% de los pacientes) predice un peor pronóstico, con una mediana de supervivencia de 2 a 3 años. La del(11q) en 20% de los pacientes es considerada de mal pronóstico, sin embargo sus tasas de respuesta han mejorado posterior al inicio de esquema de quimioterapia con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab.

La mutación del gen de la cadena pesada de inmunoglobulinas (IgVH) es otro marcador utilizado en el diagnóstico y pronóstico, ya que la existencia de mutaciones se relaciona con un mejor pronóstico. Se ha descrito la presencia de otros marcadores como la expresión de CD38 y ZAP 70 los cuales suelen correlacionarse con un estado de IgVH sin mutaciones, siendo ZAP 70 (una proteína con actividad tirosin-cinasa) la que tiene mayor especificidad ya que CD38 cambia su expresión conforme la evolución de la enfermedad (1,5,6). Estos marcadores no son utilizados para el diagnóstico si no en la determinación del pronóstico (6).

Otros auxiliares pronósticos

El incremento de los niveles séricos de beta2 microglobulina con buena función renal, el incremento de la DHL, la sobreexpresión de timidin cinasa y p53 son factores de pronóstico adverso.

Aspirado de médula ósea

No es estrictamente necesario para el diagnóstico de LLC más sí es un factor pronóstico. La afección de la MO puede ser con un patrón nodular o difuso.

En la infiltración de MO característica se encuentra más de 30% de células linfoides (1).

Estadificación Clínica

Existen dos escalas de estadificación mundialmente utilizadas:

El sistema Rai y el sistema Binet. Cada una describe tres grupos con base en sus características clínicas y resultados de supervivencia. Esto se resume en el Cuadro 1.

Tratamiento

Los pacientes en estadio temprano sin datos de enfermedad activa, deben ser exclusivamente vigilados; ya que se ha demostrado que no se benefician con el tratamiento y al contrario hay una mayor incidencia de segundas neoplasias asociadas al trata-

miento. El tratamiento se establece cuando hay datos de progresión o actividad de la enfermedad (6): la evidencia de progresión en médula ósea con desarrollo o empeoramiento de anemia y/o trombocitopenia no autoinmune; esplenomegalia masiva; crecimiento o progresión de adenopatías; aumento de linfocitosis de más del 50% en 2 meses o el doble de linfocitos en menos de 6 meses; anemia y/o trombocitopenia autoinmune con pobre respuesta a esteroides u otra terapia estándar o la presencia de síntomas B (5,6). En pacientes con un buen estado funcional y función renal normal, la primera línea de tratamiento es el esquema FRC (fludarabina 40 mg/m² PO diaria por tres a cuatro días; rituximab 375 mg/m² IV en el día +1 y ciclofosfamida 250 mg/m² de IV por tres días), lo cual ha demostrado tasa de respuesta de hasta el 75%, con mayor supervivencia. No obstante en pacientes con comorbilidad importante o mayores de 60 años de edad y en mal estado funcional, la recomendación es iniciar el tratamiento con clorambucil (la dosis recomendada es de 0.1 mg/kg/día por cuatro a siete días cada mes durante seis u ocho ciclos), o de manera alternativa dosis reducidas de FC (fludarabina, ciclofosfamida) o bendamustina (4-6).

Cuadro 1 ■
Sistemas de Rai y Binet.

Estudio	Definición	Supervivencia
Sistema Rai		
Riesgo Bajo Estadio 0	Linfocitosis (sangre o médula)	>10 años
Riesgo Intermedio Estadio 1 y 2	Linfocitosis y adenomegalia, Linfocitosis hepatomegalia y/o esplenomegalia, con o sin adenomegalia.	7 años
Riesgo Alto Estadio III y IV	Linfocitosis mas anemia (Hb <11g/L, con o sin crecimiento de ganglios, bazo e hígado. Linfocitosis mas trombocitopenia (plaquetas <100x10 ⁹ /L), con o sin anemia o crecimiento de ganglios, bazo e hígado.	1.5 a 3 años
Sistema Binet		
Binet A	Hb ≥10 g/L, plaquetas ≥100x10 ⁹ /L, <3 áreas linfoides implícitas*	>10 años

*Las áreas implicadas son: a) cabeza, cuello, anillo Waldeyer; cuentan como un área incluso si más de uno está afectado, b) axila, la afectación de ambas es considerada una sola área, c) ingles, la afectación de ambas es considerada una sola área, d) esplenomegalia palpable. e) hepatomegalia palpable.

Cuadro 2 ■
Criterios de respuesta.

Criterio	Respuesta Completa	Respuesta Parcial	Progresión enfermedad
Síntomas	Ninguno		
Nódulos Linfáticos	Ninguno	Disminución >50%	Aumento >50%
Hígado o bazo	No palpable	Disminución >50%	Aumento >50%
Hemoglobina (sin transfusiones)	>11.0 g/dL	>11.0 g/dL o 50% de mejoría	
Neutrófilos	>1.5 x 10 ⁹ /L	>1.5 x 10 ⁹ /L o 50% de mejoría	Aumento >50%
Linfocitos	<4.0 x 10 ⁹ /L	Disminución >50%	
Plaquetas (sin transfusiones)	>100 x 10 ⁹ /L	>100 x 10 ⁹ /L o 50% de mejoría	
Aspirado de médula	<30% de Linfocitos		
Biopsia	Sin infiltrado	Pueden presentar infiltración nodular o intersticial residual	

Los pacientes con del(17p) y del(11p) generalmente no responden a la quimioterapia convencional, la supervivencia libre de progresión es corta y se debe considerar el trasplante alogénico de células hematopoyéticas con la utilización de alemtuzumab (5). Cerca de 10% de los pacientes con LLC desarrolla síndrome de Richter; transformación a un linfoma agresivo y en raras ocasiones leucemia prolinfocítica; con un pronóstico sombrío (1,5). Los criterios se señalan en el *Cuadro 2*.

Referencias

1. Swerdlow SH, Campo E, Lee-Harris N, Jaffe ES, Pileri SA, Thiele J, Vardiman J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2008. 4a Ed. Lyon.
2. Gribben JG. How I treat CLL up front. *Blood*. 2010;14:187-197.
3. Ruíz-Argüelles GJ, Velázquez BM, Apreza-Molina MG, et al. Chronic lymphocytic leukemia is infrequent in Mexican Mestizos. *Int J Hematol*. 1999, 69:253-255.
4. Cano R, Alvarado M, Álvarez E, et al. Primer consenso en leucemia linfocítica crónica de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *Medicina Universitaria*. 2008; 10:159-67.
5. Eichhorst B, Hallek, Dreyling M. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010. 21(supplement 5):162-164.
6. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008; 111: 5446-5456.