

## Leucemias crónicas

J. ALVARO CAMACHO.<sup>1</sup>

---

Las leucemias crónicas comprenden un grupo diverso de enfermedades malignas, de células mieloides y linfoides. Los recientes avances en la biología celular y la genética molecular, el papel de los retrovirus, los oncogenes, la cinética celular y las alteraciones cromosómicas, explican cada vez mejor la fisiopatología de estas enfermedades. Es de importancia actual evaluar el papel del Alfa-Interferón en el tratamiento de estas enfermedades, especialmente en la leucemia mieloide crónica y de la tricoleucemia, como el uso de la deoxiformicina (pentoxatin) en esta última o el uso de los anticuerpos monoclonales. La poli-quimiorradioterapia intensiva y el trasplante de médula ósea, se muestran como esquemas terapéuticos eficaces aumentando en los pacientes la supervivencia libre de enfermedad en la leucemia mieloide crónica y posiblemente, en el futuro, en otras formas de leucemia crónica. En esta revisión trataremos básicamente la leucemia mieloide y la leucemia linfocítica crónica.

**Palabras claves:** Leucemia mieloide crónica, tricoleucemia, leucemia linfocítica crónica.

---

### Leucemia mieloide crónica (L.M.C.)

También denominada leucemia granulocítica o leucemia mielocítica crónica, es uno de los desórdenes mieloproliferativos. Puede ocurrir a cualquier edad, pero es más común con un pico medio de iniciación a los 50 años.

En los EEUU la leucemia mieloide crónica ocupa del 20 al 30% de todos los casos de leucemia. La incidencia de todas las leucemias es de aproximadamente 9.7 por cada 100.000 habitantes. En uno de nuestros grupos de 239 adultos con leucemia, 57 (23.9%) correspondieron a leucemia crónica;

de éstos, 37 (65%) a L.M.C. y 20 (35%) a leucemia linfocítica crónica.

### Patogénesis

La L.M.C. resulta de la mutación en una célula madre pluripotencial, cuya proliferación anormal limita la hematopoyesis normal. La célula madre leucémica produce grupos celulares capaces de comprometer con tendencia leucémica, los precursores de las líneas eritroide, granulocítica y megacariocítica, (Tabla 1).

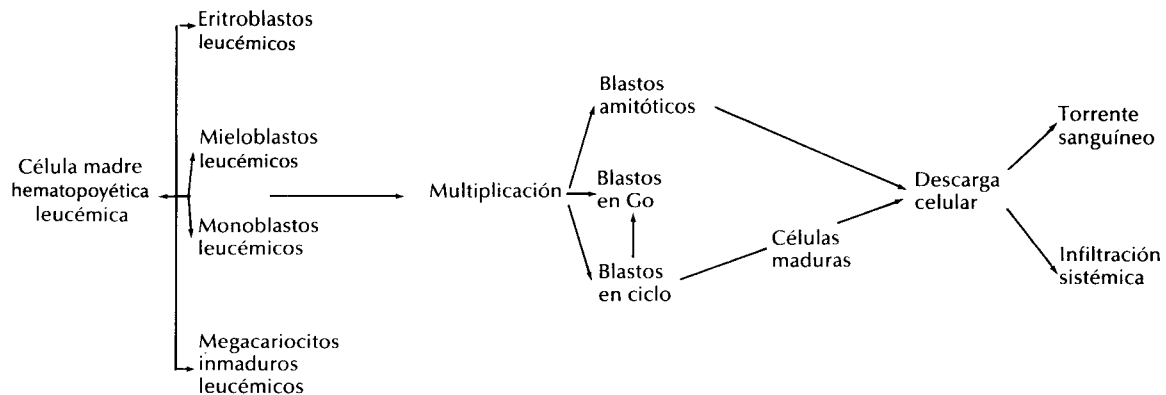
La L.M.C. está caracterizada por dos fases celulares: a) La fase crónica, lenta, estable o "benigna" que se prolonga en ocasiones por más de tres años y se caracteriza por la acumulación de precursores de la línea granulocítica y de sus derivados celulares en diferentes etapas de maduración, en la médula ósea y en la sangre periférica, que clínicamente se manifiesta por mayor o menor grado de anemia, esplenomegalia y hepatomegalia. b) la fase aguda o crisis blástica, caracterizada por la predo-

---

1. M.D. Profesor Asociado, Jefe de la Sección de Hematología. Fac. Medicina, Un. Nacional, Bogotá, Colombia.

© Universidad del Norte.

**TABLA 1. Hematopoyesis en la leucemia mieloide crónica.**



minancia de un clono en el cual las células fallan en su diferenciación y en su capacidad de responder a los factores reguladores de la mielopoyesis y desencadena una infiltración celular sistémica con empeoramiento de la anemia, tendencia al sangrado por trombocitopenia e infección por leucopenia. En esta situación, un 60% de las células son fenotípicamente mieloblastos y un 30% linfoblastos y con presencia de otras traslocaciones cromosómicas, además del cromosoma Philadelphia (Cr.Ph')+, en más del 95% de los pacientes en fase crónica.

En esta enfermedad, al menos cuatro puntos principales del control hematopoyético, están total o parcialmente perturbados: en la proliferación de células madres; en el compromiso de una o de las tres líneas mayores de la mielopoyesis (eritrocítica, granulocítica y plaquetaria), básicamente la granulocítica; en la multiplicación y maduración celular y en la liberación exagerada de las mismas, en sangre periférica.

### Cinética Celular

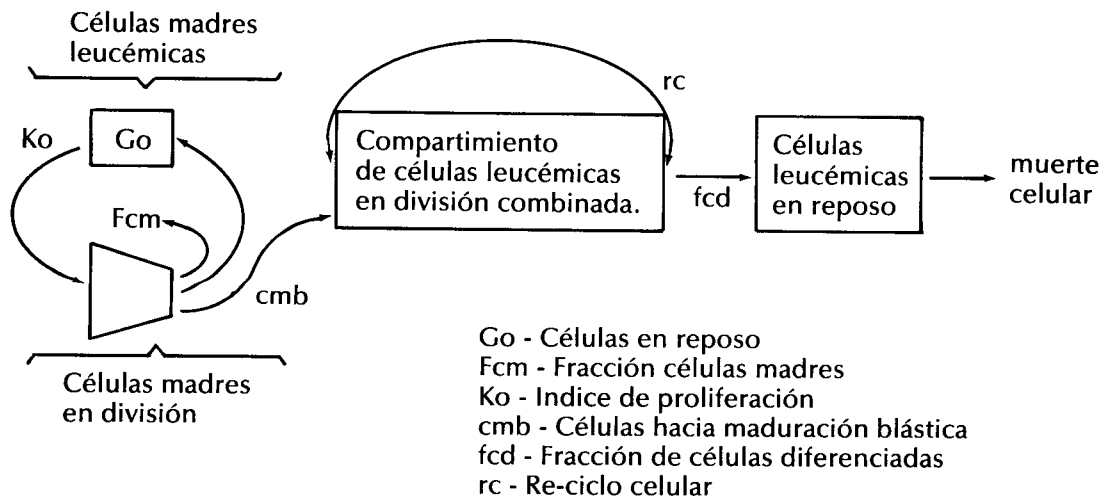
La información en este tópico es limitada. Usando autorradiografía cuantitativa con C14 los índices relativos de producción celular se han determinado en varios compartimentos morfológicos celulares de la granulopoyesis y la eritropoyesis. La producción de precursores granulocíticos en la fase estable es normal, no así la eritropoyesis que con frecuencia se acompaña de normoblastosis en periferia, en la etapa inicial.

Esquemáticamente se ha planteado (Tabla 2) que una fracción de células madres (fcm) leucémicas pueden pasar al compartimiento de reposo (Go) o re-entrar al compartimiento de células madres en división, a un índice determinado (Ko) de proliferación. Otra fracción celular hacia maduración blástica (cmb), entraría al compartimiento de células leucémicas en división combinada y de aquí, una parte de esta población entraría al reciclo celular (rc) y otras finalmente a una etapa de células diferenciadas (fcd) sin división, hacia la muerte celular. (5)

Se ha dicho que se pueden trascurrir hasta ocho años para que la población leucémica reemplace la población celular normal y de expandirse al punto de producir disturbios funcionales que determinan los síntomas y signos. Un avance importante se ha logrado al descubrir que la típica traslocación cromosómica de la L.M.C. t(9:22) del Cr. Ph' induciría la producción de una nueva proteína, que pudiera estimular la proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas, ya perdidas en la fase blástica. (6)

La interleukina-2 (IL-2) es un factor de crecimiento de los linfocitos T y B. Recientemente se ha demostrado que una buena cantidad de células de pacientes con L.M.C. muestran receptores para IL-2 después de activación en medios de cultivos, pero el papel en la regulación de la proliferación celular en esta leucemia, requiere más investigación. (7)

**TABLA 2. Cinética celular**



**L.M.C. y cromosomas**

La L.M.C. fue la primera neoplasia humana en la cual se descubrió una alteración cromosómica específica adquirida, el Cr.Ph', presente en la médula ósea del 90% al 95% de pacientes con esta enfermedad. Se caracteriza por un acortamiento de los brazos largos del cromosoma 22 debido a la traslocación del material cromosómico del cromosoma 9. Probablemente el intercambio del DNA entre estos cromosomas, juega un papel importante si no central, en la progénesis de esta enfermedad. La reciente identificación de dos oncogenes celulares c-abl y c-sis (genes que median carcinogénesis) en el cromosoma 9 y 22, soporta aún más el rol importante del Cr.Ph'(Tabla3) (Fig. 1).(8)

También isocromosoma 17 i (17q), trisomía 8 y otros. Un pequeño porcentaje (5-10%) con diagnóstico de L.M.C. no muestra Cr.Ph'. (+), tal vez el diagnóstico no sea correcto o la alteración cromosómica está disfrazada o padecen otro tipo de síndrome mieloproliferativo (Tabla 4).(9)

Los eventos genéticos en la crisis blástica son motivos de investigación. Algunas veces existe diferenciación temprana de linfocitos T, como la amplificación genómica del oncogene c-abl traslocado o deleción del brazo largo del cromosoma 11,(Tabla 5).(10)

**TABLA 3. Leucemia mieloide crónica**

**Pasos evolutivos en la patogénesis**

- Traslocación de c-abl del cromosoma 9 al 22
- Fusión del gene formado entre 5'-bcr y c-abl
- ARN mensajero híbrido 8kb transcrito
- Nueva quinasa de tirosina 210 kd trasladada

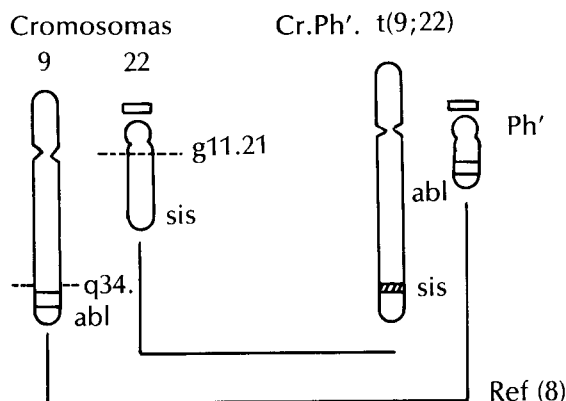
Ref (15)

**TABLA 4. Leucemia mieloide crónica**

**Anormalidades oncogénicas**

Oncogene	Función
c-abl	Kinasa de tirosina
c-sis	Kinasa de tirosina
c-myc	Unión al ADN
N-ras	Unión GTP
pGC14	-----
Clono 7-4A	----- Ref (15)

Recientemente, una familia de genes relacionados entre sí, denominados oncogenes celulares



**Fig.1. Leucemia mieloide crónica. Anormalidades oncogénicas.**

(c-on) o pro-oncogenes, ha sido estudiada extensamente. En esta leucemia se han estudiado especialmente el c-abl del cromosoma 9 y el c-sis localizado en el cromosoma 22, el c-myc, etc (Fig.1).(11, 12, 13, 14, 15)

#### L.M.C. y virus

El efecto viral en la producción de las leucemias (leucemogénesis viral), contiene factores de riesgo que pueden resumirse: 1) Por la característica de la infección viral (exposición al virus; susceptibilidad genética; falta de interacción citolítica entre el huésped y el virus). 2) La naturaleza de las células neoplásicas (exposición a otro agente de clara acción carcinogénica y a agentes promotores de éstas). 3) La respuesta defectuosa del huésped a la acción viral y oncogénica (defectos en la respuesta inmunitaria delante de virus y agentes neoplásicos). (16)

#### Hallazgos clínicos

Algunos pacientes son asintomáticos en el momento del diagnóstico, el cual se plantea ante el hallazgo casual de esplenomegalia o severa leucocitosis. (Tabla 6).

**TABLA 6. Hallazgos clínicos.**

Esplenomegalia	:90-95%	Hemorragia	:26%
Astenia	:80%	Amenorrea	:10%
Hepatomegalia	:30-35%	Dolor óseo	:9%
Pérdida de peso	:41%	Adenomegalias	:6%
Pesantez abdominal	:40%	Infiltrado en piel	:5%
Anemia	:33%	Priapismo	:3%

**TABLA 5. Leucemia mieloide crónica**

#### Evolución cromosómica Fase crónica → Fase aguda

t (9:22)  
i (17q)  
+ 8  
+ 17  
- 7      Ref (15)

Otros motivos de consulta son artritis gotosa y más raramente síntomas de infarto esplénico, priapismo y trastornos de la visión.

En pacientes con ausencia del Cr.Ph', o en crisis blástica, no es raro encontrar adenopatías, anemia, pérdida de peso, esplenomegalia progresiva, equimosis y petequias por trombocitopenia y sepsis por leucopenia. (1, 2, 4, 15)

#### Hallazgos de Laboratorio

Inicialmente el recuento de leucocitos varía entre 50.000 y 500.000/mm<sup>3</sup>. Característicamente en el recuento diferencial más del 90% de las células son de la línea granulocítica, incluyendo todos los estados de maduración y de diferenciación de mieloblastos a neutrófilos. (Tabla 7).

**TABLA 7. Hallazgos de laboratorio.**

Leucocitosis: 50.000 (80%)  
Trombocitosis: >400.000  
Anemia : (30-40%)  
Eritromielia en sangre periférica  
Fosfatasa alcalina: disminuida en leucocitos  
Mielograma: Hiperplasia granulocítica 80-90%  
Cromosoma Philadelphia: +

Más del 50% de pacientes tienen recuentos de plaquetas por encima de un millón mm<sup>3</sup>; sin embargo, los fenómenos trombóticos son raros y más bien puede demostrarse cierto defecto en la calidad de las plaquetas predisponiendo a equimosis y sangrado fácil. Los frotis de médula ósea (mielograma), muestran una severa hiperplasia granulocítica (con notoria basofilia) y a menudo también megacariocítica, con abundantes plaquetas. Son confirmatorios del diagnóstico la disminución

de la fosfatasa alcalina en los leucocitos y la presencia del Cr.Ph'. Su ausencia no necesariamente refuta el diagnóstico, pero es motivo de alerta para profundizar en él porque generalmente el pronóstico es peor. La hiperuricemia es común por el elevado recambio de ácidos nucleicos. Otros hallazgos pueden incluir los niveles elevados de vitamina B-12, y otras alteraciones bioquímicas. (1, 2, 4, 15)

La L.M.C. juvenil, se presenta en el 12% de los casos y después de los 10 años, generalmente de curso agudo y con una sobrevida más corta que la de los adultos. Por las características clínicas, hematológicas, citogenéticas y cromosómicas diferentes, se la ha considerado como una entidad separada. La L.M.C. puede descubrirse durante el embarazo o el embarazo aparecer en una paciente ya diagnosticada. Lo fundamental es el problema terapéutico, que se debe resolver en cada caso en particular, teniendo en cuenta el riesgo de la quimioterapia sobre el feto. Parece que la gravidez no empeora el proceso leucémico.

Es de interés reciente tener en cuenta la clasificación inmunológica de la L.M.C, especialmente en la fase blástica, con expresión de ciertos antígenos como TdT, calla, Ia, BI, etc, propio de blastos linfoides. (18)

### Tratamiento

Fase crónica: pacientes asintomáticos con moderada leucocitosis (menos de  $40.000/mm^3$ ), no requieren tratamiento. Si inicia cuando el paciente se torna sintomático o cuando los leucocitos pasan de  $50.000/mm^3$ , para evitar el riesgo de leucostasis a nivel de cerebro y pulmones. La quimioterapia va dirigida a controlar la sobreproducción de elementos mieloides a nivel del bazo y de la médula ósea. El más utilizado por nosotros has sido el Busulfán. Requiere de dos a tres semanas para producir signos y síntomas de mejoría. Subsecuentemente descendiendo el número de leucocitos, mejora el nivel de la hemoglobina y el hematocrito, las plaquetas se normalizan y desaparecen clínicamente las visceromegalias. El paciente se siente bien y logra desarrollar sus actividades habituales. Como en toda terapia paliativa, la mayoría de las veces sólo se obtiene una remisión parcial. Ocasionalmente se logran remisiones por más de doce meses, después de un solo curso; al reaparecer el estado inicial de esplenomegalia y leucocitosis, se reinicia la quimioterapia. La quimioterapia de mantenimiento no ofrece mayor beneficio y sí el riesgo de efectos secundarios como fibrosis pulmonar, o pseudo-Addison, infertilidad, hiperpigmentación de

la piel y sequedad y el más grave, aplasia medular irreversible. Como anotamos en nuestro grupo, prácticamente todos los pacientes han estado bajo tratamiento con Busulfán, con respuesta favorable, con dosis que oscila entre 4 a 12 mg sin presencia de reacciones adversas graves. La dosis se reduce cuando el recuento de leucocitos baja a  $30.000/mm^3$  y se suspende al llegar a  $10.000/mm^3$ ; la sobrevida es globalmente igual a la informada por otros grupos.

En otros protocolos se prefiere el uso de la Hidroxiurea, un antagonista de la síntesis ADN, por ofrecer menos riesgo de toxicidad. Su corta acción determina que se le administre casi continuamente.

La dosis promedio de Hidroxiurea es de 500 mg a 1 gramo cada 8 horas, acompañada de Allapurinol, reduciéndola cuando el recuento de leucocitos descienda a  $20.000/mm^3$  ó  $10.000$ , pero en general se debe continuar la dosis de mantenimiento entre 500 mg y 1 gramo. En general, son tratamientos accesibles y de fácil control. Otras drogas como el Melphalan la Thioguanina o la 6-Mercaptopurina son de utilidad, pero ninguna por sí sola es superior al Busulfan o la Hidroxiurea. (1, 2, 3, 4, 14, 15)

Ninguno de estos regímenes terapéuticos aumenta el tiempo de sobrevida. Como el grupo de medicamentos descritos en el tratamiento de la L.M.C. no ofrece una sobrevida significativa, se ha evaluado el uso de poliquimioterapia intensiva similar a las utilizadas en la inducción de la remisión en la leucemia mieloblástica aguda, con la intención de erradicar los clones de células malignas, reducir la proporción de células positivas al Cr.Ph'. y prevenir la progresión hacia la crisis blástica. Con poliquimioterapia con Citarabine, Daunomicina, Ciclofosfamida, etc., semejante a los protocolos empleados en la crisis blástica el efecto perseguido es fugaz y no se ha logrado prolongar la fase crónica, ni aumentar el promedio de vida, (Tabla 8).

La fase aguda (crisis blástica) puede caracterizarse por blastos mieloides (60%) o linfoides (30%).

Se debe precisar el tipo celular con ayuda de estudios cito-inmuno-químicos. Un 30% de la crisis linfoides, responden a Vincristina y Prednisona, pero la duración de la remisión es muy corta.

La fase aguda mieloides responde en menos del 30%, con poliquimioterapia intensa, (Tabla 9). (4)

**TABLA 8. Leucemia mieloide crónica. Tratamiento Fase crónica**

Terapéutica	No. Pac.	Sobrevida-meses
Ninguna	52	31
Busulfán	118	35 - 48
Hidroxiurea	122	48 - 56
P32	54	22
Otros alquilantes	106	29 - 43
Irradiación esplénica	54	28
Esplenectomía y quimioterapia	1358	36 - 45
Poli quimioterapia intensa	149	48 - 65
Trasplante de médula ósea	100	55 - 36 (55-70%)

Ref. (3)

### Esplenectomía

En general, no cambia el curso de la enfermedad y la morbilidad es importante por la trombocitosis severa y la tendencia a la infección. Se reserva a pacientes con hiperesplenismo o infarto esplénico.

### Leucoféresis

Puede ser de ayuda para la rápida reducción del recuento celular en pacientes con severas leucocitosis, y cuando existe contraindicación para la quimioterapia o radioterapia, como ocurre en las etapas tempranas del embarazo o en especiales situaciones, como el priapismo asociado. Sin embargo, el costo de este procedimiento limita su empleo.

### Radioterapia

Aisladamente se utiliza para disminuir bajo ciertas condiciones el tamaño del bazo. La efectividad de los agentes alquilantes ha limitado ampliamente su uso. (1, 2, 3, 4, 14, 15)

### Interferón

Dentro de las innovaciones en el tratamiento de diferentes enfermedades hematológicas malignas, figura el uso de los Interferones. El proceso de preparación y las diferentes clases de éstos, están consignados en numerosas publicaciones

actualizadas. El más utilizado en los últimos años ha sido el Alfa-Interferón. Pertenece a una familia de proteínas producida por células como respuesta a la acción de virus, ARN, antígenos y mitógenos. Dentro de las actividades biológicas fundamentales del Interferón figuran:

a. Acción anti-Proliferativa. b. Efectos sobre la diferenciación celular. c. Reversión genotípica d. Acción inmuno-reguladora. e. Regulación oncogénica. f. Acción Anti-viral. (19)

Varios estudios han demostrado, que el Alfa-Interferón es efectivo para controlar la hiperleucocitosis y la presencia de células Cr.Ph'. (+) lo que facilitaría la remisión en entidades malignas y la posibilidad del retorno a la mielopoyesis normal. (20)

Una de las más recientes publicaciones informa sobre un grupo de 51 pacientes con L.M.C. que fueron tratados con Alfa-Interferón con dosis que oscilan entre 3 y 9 millones de unidades, vía intramuscular. Cuarenta y un pacientes mostraron respuesta al tratamiento, con normalización completa en 36 y parcial en 5, del recuento leucocitario en sangre periférica, disminución de la esplenomegalia, de la infiltración celular y de las células Cr.Ph'. (+). Con dosis de 5 millones/día, con remisión hematológica en 13 y en 1 parcial, dentro de un grupo de 17 pacientes, (Tabla 10).(21)

En otro grupo de 27 pacientes, con dosis que oscilaron entre 3 y 9 millones, intramuscular, hasta el logro de la remisión, 24 pacientes mostraron una remisión hematológica (normalización del recuento periférico y su morfología) y 4 pacientes, remisión parcial (disminución del 75% de células blancas y plaquetas). (22,23)

### Transplante de médula ósea

Tres fuentes de células hematopoyéticas se han utilizado; células autólogas crioconservadas, de sangre periférica o de médula ósea; médula singénica de un gemelo idéntico o médula de un pariente HLA idéntico. Se han obtenido resultados prometedores con altas dosis, previas al transplante, de quimiorradioterapia. Este tratamiento es capaz de erradicar los clones celulares anormales. Aproximadamente 65% de los pacientes que reciben transplante singénico en la fase crónica y entre 12% y 20% en la crisis blástica, han entrado en remisión completa, (Tabla 11). (4)

Otra innovación en la quimioterapia de la L.M.C., ha sido el uso de agentes que estimulan la diferenciación celular *in vitro*, como los retinoides (ácido retinoico) en un esfuerzo por demorar y prevenir la crisis blástica, pero su efectividad no ha sido convincente.

El uso de los anticuerpos monoclonales es otra esperanza en el tratamiento de las leucemias crónicas y como un medio de erradicación de las células malignas en las fases de pre-transplante. (14)

El tratamiento de soporte en las leucemias, consiste en la transfusión de glóbulos rojos para controlar signos y síntomas desencadenados por la anemia; la transfusión de plaquetas en los episodios de severa trombocitopenia por la misma enfermedad o por la quimioterapia. El uso de vacunas para evitar infecciones por bacterias (*neumococo* o *influenzae*) es motivo de controversia. La antibioterapia debe ser oportuna y eficaz, para la cual es indispensable en lo posible detectar el

**TABLA 9. Leucemia mieloide crónica. Tratamiento. Fase aguda**

	No. Pac.	R. Completa	Respondieron	Sobrevida - años
				Todos los Pac.
Vincristina + Prednisona	40	20 - 30%	7	5
Citarabina + Antraciclina + Otros	> 100	10 - 20%	4 - 6	2 - 3
TRAMPCOL =	19	42%	7	0
5 Azacitidina + VP 16-213	27	3%	7.5	1.5
Citarabina + Carmustina + Vincristina + Prednisona +	86	5%		5 - 8
(+) Transplante de M.O.	53	> 90%	3	3

Ref (3)

**TABLA 10. Leucemia mieloide crónica. Resultados. Tratamiento con Alfa-Interferón.**

Categoría de respuesta	No. de pacientes y categoría de riesgo (%)			
	Total	Baja	Intermedia	Alto
Respuesta hematológica completa	36 (71%)	18 (82)	10 (62)	7 (64)
Estado Cr.Ph'.				
100 %	16 (31)	5 (23)	3 (19)	7 (64)
35 - 95%	12 (24)	9 (41)	3 (19)	-
5% - 34%	3 (6)	1 (6)	2 (13)	-
0%	5 (10)	3 (14)	2 (12)	-
Remisión hematológica parcial	5(10)	2 (10)	3 (19)	4 (36)
Refractaria	10 (20)	2 (10)	3 (19)	

Ref. (20)

**TABLA 11. Leucemia mieloide crónica. Transplante de médula ósea. (Alogénico).**

Grupo	Fase	No. Pac.	No. sobreviv.	Duración meses
Seattle	Blastica	28	3	20 - 30
U. de Minnesota (1981)	Blastica	5	0	1 - 8
Seattle	Crónica	32	18	12 - 54
	Blástica	48	8	15 - 69
Hosp. Hammersmith (1983)	Crónica	29	23	1 - 30
	Acelerada	6	3	1 - 2
U. de Minnesota (1982)	Acelerada	9	7	4 - 12
UCLA (1982)	Crónica	4	4	3 - 20
	Acelerada	4	2	5 - 14
Instituto de Cáncer Ontario (1981)	Acelerada	10	6	2 - 20
Hosp. Hammersmith (1986)	Crónica	52	38	7 - 50
	Acelerada	9	1	40
	Blástica	3	0	0

Ref. (4)



germen. La ayuda psicológica y el soporte familiar, son de incuestionable valor. (1,2)

### **Evaluación del tratamiento**

Es indispensable desde el principio establecer términos como fase crónica, fase acelerada, crisis blástica (linfoide o mieloide), criterios de remisión hematológica y remisión completa, presencia o ausencia de Cr.Ph', (+), etc., para, progresivamente, resolver problemas existentes respecto a la clara evaluación de los tratamientos. (1, 2, 3, 4, 14, 15).

### **Pronóstico**

Por más de 40 años la expectativa debida de la L.M.C. se ha establecido en un promedio de 3.5 años con límites entre 1 y 13. Los pacientes con Cr.Ph'. (+) y otras traslocaciones cromosómicas muestran una sobrevida máxima a 5 años en un 40% y los Cr.Ph'. (-) en un 3%. La crisis blástica es el evento final en el 70 al 90% de los casos; la insuficiencia medular en 10 al 20% y por otras causas en el 5%. En esa etapa si se logra la remisión completa, la sobrevida puede alcanzar 12 meses en el 30%. Indudablemente el trasplante de médula ósea ha cambiado la evolución y el pronóstico de esta enfermedad. (24, 25, 1, 2, 3, 4, 14,)

### **Leucemia Linfóide crónica (L.L.C.)**

La L.L.C. es una proliferación monoclonal maligna de linfocitos B, en su mayoría (95%). Menos del 5% están caracterizadas por linfocitos T. La incidencia está en el orden de 3 x 100.000 habitantes y se presenta en edades por encima de los 50 años, siendo más frecuente en hombre que en mujeres (1.5:1). Ya anotamos la incidencia en un grupo de leucemias que han estado bajo nuestro control.

### **Etiología y patogenia**

Factores genéticos y defectos inmunológicos congénitos o adquiridos, acentuados por agentes leucemogénicos, son importantes en la etiopatogenia. La posibilidad que factores genéticos jueguen un papel sobresaliente, está sustentada por numerosas comunicaciones que describen esta entidad en miembros de una misma familia o en parientes cercanos, sin implicar la consanguinidad. Otros informes hacen referencia a trastornos inmunológicos, alteraciones cromosómicas y oncogenes virales, (1, 14, 26).

Dentro de la clasificación de la L.L.C. figuran siete subgrupos: la L.L.C. de células B (LLC-B); la

L.L.C. de células T (LLC-T); la L.L.C. de células T del adulto (LLC-TA), la leucemia prolinfocítica; la tricoleucemia; el linfoma cutáneo de células T o síndrome de Sezary; el linfoma/leucemia y la macroglobulinemia de Waldenström. Estas tres últimas entidades no las analizaremos en esta revisión. En general, presentan hallazgos clínicos, histohematológicos, marcadores inmunológicos de membrana, cambios bioquímicos, respuesta a los protocolos de tratamiento y pronóstico con características variables.

### **Cinética celular**

La L.L.C. es de las menos estudiadas en este aspecto. El tiempo de intercambio de linfocitos en células de sangre periférica, es más prolongado que los linfocitos de individuos normales. Estos estudios en sangre periférica sugieren dos patrones celulares: a) Uno, en pacientes con recuento bajo de linfocitos, sin organomegalia con gran población de células longevas (95%), coexiste con una pequeña población proliferativa, la cual reside brevemente en sangre periférica, y b) Otra, en pacientes con organomegalia y un recuento elevado de linfocitos, caracterizada por células no proliferativas, de larga vida, que en un 95% son pequeños linfocitos, con un tiempo de recambio celular de más de un año. Por el contrario, los grandes linfocitos (5%) en un 60%, muestran un recambio celular que duraba sólo una semana. Este espectro global pudiera explicar en parte, el diferente comportamiento de la L.L.C., según su estado clínico y sus características celulares. (5)

### **La L.L.C. y virus**

Debido a que los retrovirus causan leucemia en animales, se hacen grandes esfuerzos para identificar un origen viral a las leucemias en humanos. En 1980, se aisló un retrovirus tipo C de las células leucémicas de un paciente con linfoma cutáneo-T. Se denominó virus tipo I de la leucemia/linfoma humana de células T (HTLV). Posteriormente, partículas de retrovirus y actividad de transcriptasa reserva se encontró en pacientes con LLC-B. Un segundo retrovirus humano relacionado con el HTLV-I se aisló en células de pacientes con tricoleucemia (Tr. Leuc.) y se le denominó HTLV-II. Ambos, el HTLV-I y el HTLV-II, infectan tanto los linfocitos T como los B, pero al parecer sólo transforma los linfocitos T. La patogénesis de los virus tumorales, indica una variedad de interacciones y mecanismos patogénicos entre el virus y su huésped: a) Porque el virus "infecta" la célula tumoral. b) Por su persistencia y la presencia de un segmento invariable del genoma viral. c) Por la inserción de mutáge-

nos, como se anotó en páginas anteriores. (14, 16, 28)

### Cromosomas

El hecho de que traslocaciones cromosómicas determinen la actividad de oncogenes, es ampliamente aceptado. La anormalidad más común es una trisomía en el cromosoma 12 ( $\pm$  12) seguida la 14q + t (11, 14).

En la LLC-T, se ha descrito una inversión en el cromosoma 14, inv (14) (q11q32). La traslocación t (8:14) (q24;q11.2) asociadas con las neoplasias B, son muy similares a las encontradas en linfomas B con la traslocación t(2:8) y t'(8:22). Las diferentes traslocaciones se acompañan de considerables variaciones. En la L.L.C. prolinfocítica y en la tricoleucemia, no se han observado cambios cromosómicos consistentes. (8, 27)

### Hallazgos clínicos

En un número significativo de pacientes, el diagnóstico se basa en el hallazgo de marcada linfocitosis, sin síntomas específicos, dentro de un cuadro hemático, en un examen médico general. Otras veces el paciente mismo se ha detectado la presencia de adenomegalias. O consultan por pérdida de peso, astenia, infecciones a repetición, fiebre de causa desconocida, reacciones dérmicas o tardíamente por equimosis o petequias y tendencia al sangrado fácil, en la fase blástica. (3%). (Tabla 12)

**TABLA 12. Leucemia linfoide crónica. Hallazgos clínicos.**

Adenomegalias : 82%	Pérdida de peso: 28%
Generalizadas : 60%	
Mediastinales : 23%	Piel: 28%
Monoloculares : 17%	
	Fiebre: 15%
Esplenomegalia: 72%	H. Zoster: 10%
Hepatomegalia : 46%	Oseo: 7%

### Estados clínicos

Desde 1975, se propuso la clasificación de los estados clínicos, basada en la presencia de adenomegalias, esplenomegalia o hepatomegalia, el grado de anemia y trombocitopenia, que va del estado O al estado IV y se correlacionan con la clasificación internacional propuesta en 1981, en estados A, B y C. (Tabla 13).

Dentro de otros hallazgos de laboratorio, en un 20% la prueba de Coombs directa es positiva, pero

**TABLA 13. Estado clínico, clasificación internacional.**

- (0-I) Estado A: Linfocitosis en sangre de  $15.000 \times 10^9$  o más / litro y 40% o más de linfocitos en médula osea. Sin anemia ni trombocitopenia y menos de 3 áreas de adenomegalias.
- (II) Estado B: El estado anterior más de 3 áreas de adenomegalias, esplenomegalia o hepatomegalia, sin anemia ni trombocitopenia.
- (III-IV) Estado C: El estado anterior con anemia y trombocitopenia.
- Ref(1)

no necesariamente se acompaña de hemólisis, como también episodios de hemólisis sin presencia de auto-anticuerpos. La trombocitopenia aparece como resultado de la infiltración medular y de mecanismos inmunitarios, en los cuales no es fácil precisar la presencia de anticuerpos-antiplaquetas. No es infrecuente la hipogamaglobulinemia, el descenso global de las inmunoglobulinas y en un 10% la presencia de paraproteínas. Otras variaciones bioquímicas, son ampliamente conocidas. (1,26)

### Clasificación inmunológica

Los linfocitos en la LLC-B se caracterizan por la presencia de inmunoglobulinas en la superficie de la membrana celular, y receptores para la fracción C-3d y los linfocitos T por la formación de rosetas en presencia de glóbulos rojos sensibilizados de carnero. Los recientes avances han mostrado no sólo la presencia de inmunoglobulinas plasmáticas, sino la de gran cantidad de anticuerpos monoclonales que reaccionan con los linfocitos B y con los linfocitos T. El nivel de las inmunoglobulinas se ha correlacionado con el estado clínico, porque desciende a medida que progresa la enfermedad con descenso en la inmunidad humoral. (18, 29, 30)

### Variantes de la L.L.C.

a) LLC-T. La población predominante son linfocitos T. Es frecuente encontrar esplenomegalia de moderada a masiva, con infiltración dérmica, sin adenomegalias importantes y neutropenia con linfocitosis. (1, 14, 26)

b) LLC-T del adulto. (LLC-TA). Es una entidad diferente de severa agresividad con predominio

de linfocitos T "maduros". Típicamente se acompaña de adenopatías y esplenomegalia, habitualmente sin masas mediastinales. Se le asocia con virus de la leucemia humana de células T (HTLV) especialmente con los tipos I y II. Su distribución geográfica es de particular interés en el Japón. El virus se puede transmitir por contacto directo por medio de leche materna y por transfusión. Entre el 95 y 99% de los pacientes infectados con el HTLV-I no manifiestan signos ni síntomas. Los linfocitos se han descrito con un núcleo característicamente lobulado. (1, 14, 26, 28)

### **Leucemia prolinfocítica**

En estos pacientes generalmente se encuentra marcada esplenomegalia, sin adenomegalias o con la presencia de muy pequeñas. La sangre periférica habitualmente con notoria leucocitosis (más de  $100.00/mm^3$ ) y predominio de linfocitos; son linfocitos pequeños de 10 a 15 micras con condensaciones en el núcleo y con características inmunológicas tipo B, en su mayoría. (1, 14, 26).

### **Tricoleucemia**

Típicamente es por linfocitos B y rara vez por T; predomina en hombres, con marcada esplenomegalia y pancitopenia; con menor frecuencia la esplenomegalia es discreta y la médula ósea hipocelular. Morfológicamente los linfocitos anormales, se caracterizan por prolongaciones citoplasmáticas y son resistentes a la coloración de tartrato de fosfatasa ácida. Estas células infiltran especialmente la médula ósea y la pulpa roja esplénica. Su diagnóstico no es difícil, pero puede confundirse con otras neoplasias linfoides. Las inmunoglobulinas en su membrana, en su mayoría son de tipo B y en las raras ocasiones en donde predominan los linfocitos T, se asocia con un retrovirus (HTLV-II). No son infrecuentes las complicaciones infecciosas por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, gérmenes oportunistas. También se asocia a vasculitis, para-proteinemias y ocasionalmente ruptura esplénica. (1, 26, 31, 32)

### **Tratamiento de la L.L.C.**

Se consideran varios aspectos fundamentales:

a) El tratamiento de la L.L.C. en general. b) La poliquimioterapia intensiva. c) El tratamiento de la tricoleucemia. d) Otras medidas terapéuticas.

a) El tratamiento de la L.L.C. en general: El estado clínico O no necesita tratamiento. Los pacientes deben ser controlados periódicamente para vigilar

la permanencia del estado clínico. En los estados I y II con pacientes sintomáticos, en nuestro grupo utilizamos habitualmente Clorambucil en dosis promedio de 4-8 mg/día hasta la desaparición de los síntomas y la remisión parcial o completa, con el objetivo primordial de mejorar al máximo la calidad de la vida del paciente. Otros protocolos utilizan dosis de 0.6 mg kilo/día cada 28 días. Los controles de cuadro hemático y recuento de plaquetas, se practican periódicamente durante el tratamiento. En los estados III y IV: Estos grupos son de pronóstico muy pobre, con sobrevividas promedios de 1.5 años. Hemos utilizado con frecuencia protocolos tipo COP (Ciclofosfamida, Oncovin, Prednisona) o CHOP (agregando Adriblastina), sin cambiar ostensiblemente el curso habitual de la enfermedad, la prednisona debe continuarse por períodos prolongados en presencia de hemólisis autoinmune. (26)

### **Tratamiento de la tricoleucemia**

La indicación para iniciar el tratamiento, incluye la presencia de pancitopenia, esplenomegalia dolorosa, e infecciones a repetición. Un 10% de los pacientes con edad avanzada sin repercusión hematológica y con discreta esplenomegalia, no necesitan tratamiento. Para pacientes con marcada esplenomegalia, pancitopenia y focos de infección en la médula ósea, el tratamiento de elección sería la esplenectomía. En pacientes sin esplenomegalia con pancitopenia e infiltración medular difusa, la quimioterapia intensiva sería el tratamiento de elección (Rubidazone, Citosin-Arabinoso, y Ciclofosfamida), con remisiones completas hasta de un 43%. (1, 14, 26, 32)

### **Interferón**

Desde 1984, aparecen publicaciones de pacientes tratados con Interferón, con respuestas variables que todavía son motivos de estudio. Continúan apareciendo publicaciones de pequeñas series y en el presente año los resultados de un estudio multicéntrico en 212 pacientes que recibieron dosis de  $2 \times 10^6$  U- $m^2$  subcutánea 3 veces a la semana. A 166 se le había practicado esplenectomía y 94 habían recibido quimioterapia previamente. Se obtuvo respuesta completa en el 4% parcial en el 74% y una respuesta menor en el 11%. Las respuestas fueron durables y mejoró la calidad de vida de los pacientes en un alto porcentaje. La durabilidad de la respuesta es todavía motivo de seguimiento y está por determinar aún el efecto en la sobrevivida. En otros síndromes linfoproliferativos también se ha utilizado con respuestas alentadoras especialmente en linfoma cutáneo de células T. (19, 33, 34, 35, 36)

### Otras medidas terapéuticas

La quimioterapia hormonal con el uso de andrógenos (Oximetolona 50 mg / día 3 veces al día) ha mostrado respuesta favorable en un pequeño grupo, después de esplenectomía. La Deoxycorticosterona (Pentostatin), un potente inhibidor de la deaminasa de adenocina en el catabolismo de las purinas, se ha utilizado en la tricoleucemia progresiva (con marcada pancitopenia y deterioro del estado general), en dosis de 4 mg / m<sup>2</sup> intravenosa, con remisión completa en 7 de 9 pacientes, con una duración promedio de 6 meses. (14, 32, 34). El uso de los anticuerpos monoclonales y los anticuerpos anti-idiotipo contra las inmunoglobulinas monoclonales de células B son otras de las estrategias terapéuticas en la actualidad. (14, 26, 32). La radioterapia, especialmente local, se utiliza para controlar signos y síntomas aislados y focales producidos por masas ganglionales o para controlar las esplenomegalias de difícil tratamiento y a nivel mediastinal, los síndromes compresivos. La irradiación total corporal y la extracorporal de la sangre todavía es motivo de controversia y de investigación. (1, 14, 26). El soporte general en los pacientes que padecen L.L.C. es semejante al descrito para pacientes con L.M.C.

### Pronóstico

Los siguientes parámetros se asocian al tiempo de supervivencia, al analizar un grupo de 325 pacientes: a) Características de edad, raza, linfadenopatías, hepato y esplenomegalia. b) La intensidad de la linfocitosis, anemia y trombocitopenia. c) Los niveles de albúmina, calcio, ácido úrico, fosfatasa alcalina, dehidrogenasa láctica y creatinina. Clasificándolos, además, como bajo, intermedio y alto riesgo, la supervivencia a 5 años está en el 75%, 59% y 14%, respectivamente. En la fase terminal de la L.L.C., la mayoría de los pacientes mueren por complicaciones infecciosas. Entre el 3 y 10% hacen cuadro de linfoma invasivo y en un 2% en leucemia aguda. (37)

### Referencias

1. WILLIAMS, W. J. et al. Hematology. 3 ed. Mc. Graw Hill, 1983. p. 1983.
2. SPIERS, A.S.D. Chronic Granulocytic Leukemia. Med. Clin. North Am. 68: 713, 1984.

3. CHAMPLIN, R.E, and GOLDE, D.W. Chronic Myelogenous Leukemia: Recent advances. Blood. 65: 1039, 1985.
4. GRIFFIN, J.D. Management of chronic Myelogenous Leukemia. Sem. Hematol. 23. Suppl. 1:20, 1986.
5. ANDREFF, M. Cell Kinetics of leukemia. Sem. Hematol. 23:330, 1986.
6. GRAMATZKI, B.M. et al. Early T cell differentiated Chronic Myeloid Leukemia blast crisis with rearrangement of the breakpoint cluster region but not of the T cell receptor B-chain genes. Blood. 69: 1082, 1987.
7. VISANI, G. et al. Membrane receptors for Interleukin 2 on hematopoietic precursors in Chronic Myeloid Leukemia. Blood. 69:1182, 1987.
8. SANDBERG, A.A. The chromosomes in human leukemia. Sem. Hematol. 23: 201, 1986.
9. CUNEO, A. et al. Détection du bras long du chromosome 11 dans un cas de leucémie myéloïde chronique en crise blastique avec différenciation monoblastique. Nouv. Rev. Fr. Hematol. 27: 389, 1985.
10. COLLINS, S.J., and GROUDINE M.T. Chronic Myelogenous Leukemia. Amplification of a rearranged c-abl oncogene in both chronic phase and blast crisis. Blood. 69: 893, 1987.
11. SHTIVELMAN, E. et al. bcr - abl RNA in patients with Chronic Myelogenous Leukemia. Blood. 69: 971- 1987.
12. ROMERO, P. et al. C-sis and C-abl expression in Chronic Myelogenous Leukemia and other hematologic malignancies. Blood. 67: 839, 1986.
13. GANESAN, T.S. et al. Rearrangement of the bcr gene in Philadelphia Chromosome negative in Chronic Myeloid Leukemia. Blood. 68: 957, 1986.
14. CHAMPLIN, R. et al. Chronic Leukemias: Oncogenes, chromosomes and advances in therapy. Ann. Intern. Med. 104: 671, 1986.
15. SILVER, R.T., and GALE, R.P. Chronic Myeloid Leukemia. Am. J. Med. 80:1137, 1986.

16. WYKE, J. Principles of viral leukemogenesis. *Sem. Hematol.* 23: 189, 1986.
17. ESTROV, Z. et al. Juvenile Chronic Myelogenous Leukemia: Characterization of the disease using cells cultures. *Blood.* 67:1382, 1986.
18. FOON, K.A. et al. Recent advances in the immunological classification of Leukemia. *Sem. Hematol.* 23: 257, 1986.
19. ROTH, M.S., and FOON, K.H. Alpha interferon in the treatment of hematologic malignancies. *Am. J. Med.* 81:871, 1987.
20. YOFFE, B.G. et al. Molecular analysis of Interferon-induced suppression of Philadelphia chromosome in patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Blood.* 69:961, 1987.
21. TALPAZ, M. et al. Clinical investigation of human Alpha Interferon in Chronic Myelogenous Leukemia. *Blood.* 69: 1280, 1987.
22. TALPAZ, M. et al. Chronic Myelogenous Leukemia: Hematological remission with Alpha Interferon. *Br. J. Haemat.* 64: 87, 1986.
23. PESTKA, S. Interferon: A decade of accomplishments foundation of the future in research and therapy. *Sem. Hematol* 23 supl. 1:27, 1986.
24. SOKAL, J. E. et al. Prognostic discrimination among younger patients with Chronic Granulocytic Leukemia. Relevance to bone marrow transplantation. *Blood.* 66: 1352, 1986.
25. KANTARJIAN, H.M. et al. Chronic Myelogenous Leukemia: A multivariate analysis of the associations of patients characteristics and therapy with survival. *Blood.* 66: 1326, 1985.
26. KANTI, R.R. et al. Chronic Lymphocytic Leukemia. *Med. Clin. North Am.* 68: 697, 1984.
27. SHOWE, L.C., and CROCE, C.M. Chromosome translocation in B and T cell neoplasia. *Sem. Hematol.* 23:237, 1986.
28. WACHSMAN, W.; GOLDE, D.W., and SHEN I.S.Y. HTVL and human leukemia: Perspectives 1986. *Sem. Hematol.* 23: 245, 1986.
29. BALDINI, L. et al. Pronostic significance of immunoglobulin phenotype in B cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood.* 65:340, 1985.
30. PIANEZZE, G. et al. Cytoplasmic immunoglobulins in Chronic Lymphocytic Leukemia B cells. *Blood.* 69: 1011, 1987.
31. GOLDE, D.W. et al. Hairy cell leukemia: Biology and treatment. *Sem. Hematol.*, 23. Suppl. 1: 3, 1986.
32. GOLOMB, H.M. The Treatment of hairy cell leukemia. *Blood.* 69:979. 1987.
33. FOON, K.A. Interferon therapy of lymphoproliferative disorders. *Sem. Hematol.* 23. Suppl. 1:10, 1986.
34. KRAUT, E.H.; BOURONCLE, B.A. and GREVER, M.R. Low dose deoxycoformycin in the treatment of hairy cell leukemia. *Blood.* 68: 1119, 1986.
35. THOMPSON, J.A., and FEFER A. Interferon in the treatment of hairy cell leukemia *Cancer* 59: 605, 1987.
36. RATAIN, M.J. et al. Durability of responses to interferon alfa-2b in advanced hairy cell leukemia. *Blood.* 69: 872, 1987.
37. LEE, J.S. et al. Prognosis of Chronic Lymphocytic Leukemia: A multivariate regression analysis of 325 untreated patients. *Blood.* 69: 929, 1987.