



LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA

M^a JOSÉ BENAVENTE HERRERO. RESIDENTE HEMATOLOGÍA.



ÍNDICE

- Definición.
- Clínica.
- Diagnóstico.
- Tratamiento.
- Situaciones especiales.

DEFINICIÓN

- Neoplasia maligna de células B maduras que se caracteriza por linfocitosis en sangre y Médula ósea.
- Leucemia más prevalente en Occidente. Incidencia 3.5% aumentando a partir de los 40 años.
- Varón de 70 años.
- Media de supervivencia de 10 años.
- Factores de riesgo:
 - Hereditarios > ambientales.
 - Múltiples casos en una misma familia.
 - 10% familiar de 1° o 2° grado.
 - Pacientes con parientes con macroglobulinemia de Waldenström riesgo x3.
 - Genéticos.
- LLC = Linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP).

CLÍNICA

- Infiltración de tejido linfoide: **adenopatías**, espleno- hepatomegalia.
- Inmunidad:
 - Primaria.
 - Humoral: hipogammaglobulinemia, **infecciones recurrentes** (neumonía neumocócica e infecciones VHS), anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia inmune.
 - Celular. Inversión cociente T4/T8.
- Extraganglionar: Hepatomegalia, infiltrados en distintos órganos y tejidos.
- Estadios avanzados: Síndrome de insuficiencia medular y síntomas B.

DIAGNÓSTICO

- ANALÍTICA
 - Recuento de células B monoclonales en SP superior a $5.0 \times 10^9/L > 3$ meses.
 - Anemia normocítica 15%.
 - Trombocitopenia.
 - La LDH y la β_2 -microglobulina pueden estar elevadas → Agresividad.
- FROTIS SP. Alta proporción núcleo:citoplasma, linfocitos pequeños.
- INMUNOFENOTIPO: **CD5, CD19, CD23, CD20** e inmunoglobulina de superficie de expresión débil.
 - No expresan CD10, CD103, CD22 ni CD79b.
- CITOGENÉTICOS:
 - FISH. 80% de los pacientes. $\text{del}(13q14) > \text{trisomía del cromosoma } 12 > \text{del}(11q) > \text{del}(17)(p13)$.
 - Cariotipo. No en la práctica clínica.

Células de Gumprecht



Fuente: Joseph Loscalzo; Anthony Fauci; Dennis Kasper; Stephen Hauser; Dan Longo; J. Larry Jameson
Harrison. Principios de Medicina Interna, 21ª
Copyright © McGraw Hill Educación. Todos los derechos reservados.

ESTUDIOS MOLECULARES

- TP53. Peor respuesta a inmunoterapia convencional vs mejor respuesta a fármacos inhibidores BCR o BCL2.
 - Repetirse al comienzo de cada línea terapéutica nueva.
- IGVH
 - IGHV- NM. Menor tiempo hasta el primer tratamiento.
 - IGHV-M.
- BTK, PLG2 y BCL2. Resistencia al tratamiento continuado con iBTK.

Punción
médula ósea
o ganglios
linfáticos.

ESTADIFICACIÓN

CLASIFICACIÓN MODIFICADA DE RAI

Riesgo	Estadio	Descripción
Bajo	0	Linfocitosis en sangre o MO.
Intermedio	I	Linfocitosis y linfadenopatía.
	II	Linfocitosis con hepatomegalia o esplenomegalia, con o sin linfadenopatía.
Alto	III	Linfocitosis con anemia <11 g/dL de Hb, con o sin linfadenopatía o visceromegalias.
	IV	Linfocitosis con trombopenia <100 x 10 ⁹ /L con o sin linfadenopatía o visceromegalias.

CLASIFICACIÓN DE BINET

Estadio A de Binet NO requiere tratamiento.

Estadio	Descripción
A	Una o dos áreas ganglionares afectadas ^a .
B	Más de tres áreas ganglionares afectadas ^a .
C	Presencia de anemia (Hb <10 g/dL) o trombopenia (<100 x 10 ⁹ /L).

^aÁreas ganglionares: cervicales, axilares, inguinales, bazo e hígado.

ÍNDICE PRONÓSTICO IPI

Predictores independientes de SG	Puntuación
Edad >65 años	1 punto
Estadio clínico >0	1 punto
del(17p) y/o mutaciones en <i>TP53</i>	4 puntos
IGHV no mutado	2 puntos
Beta 2 microglobulina >3,5 mg/dL	2 puntos

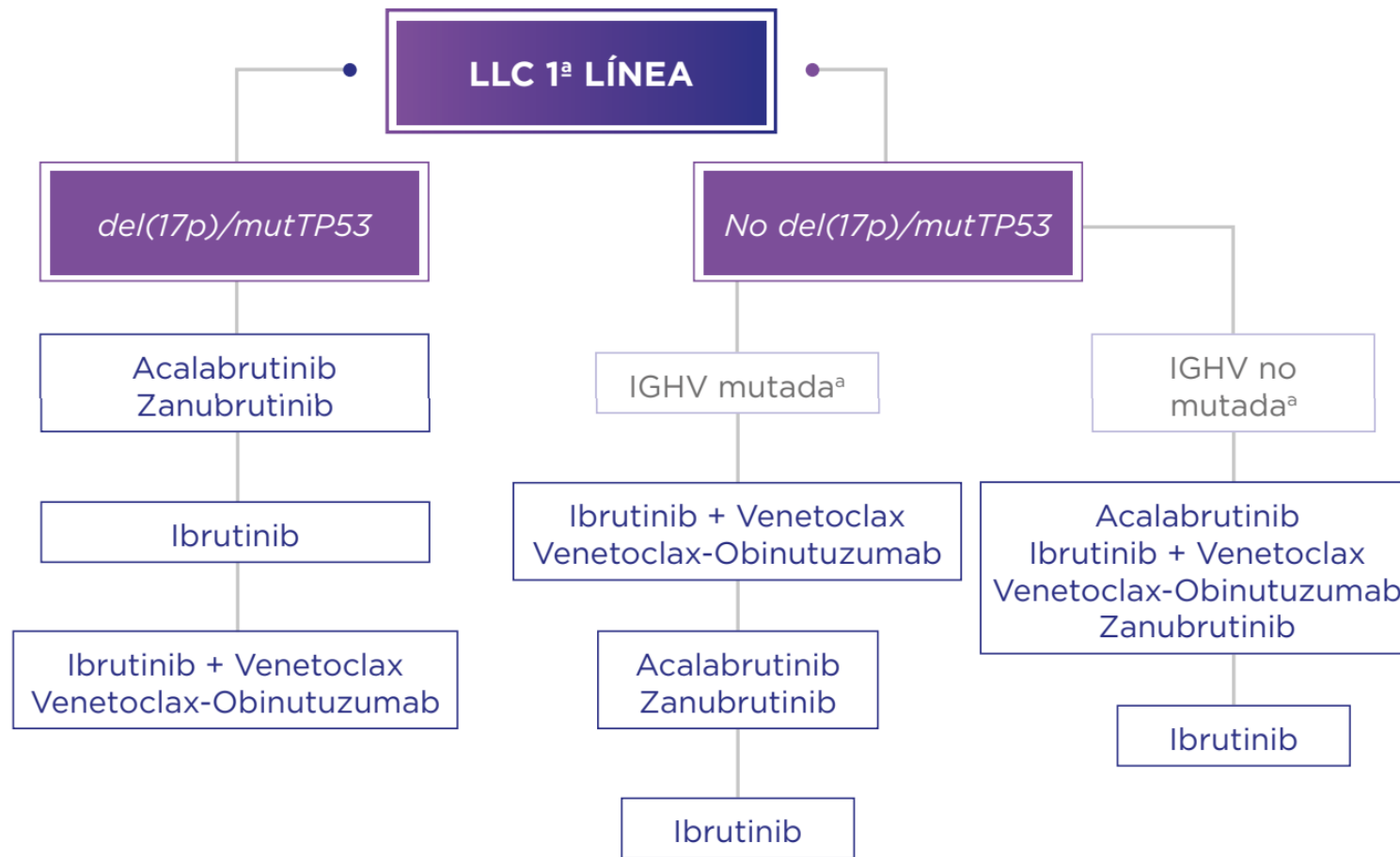
Grupo de riesgo	Factores de riesgo	SG a 5 años (%)
Bajo	0-1	93
Intermedio	2-3	79
Alto	4-6	64
Muy alto	7-10	23

IPS-E


- Estado mutacional de IGHV.
- Recuento absoluto de linfocitos superior a $15 \times 10^9/L$.
- Presencia de adenopatías palpables.

TRATAMIENTO

- Cuándo → Enfermedad activa:
 - Insuficiencia medular progresiva.
 - Esplenomegalia masiva progresiva o sintomática.
 - Tiempo de duplicación linfocitario menor a 6 meses o incremento $> 50\%$ en 2 meses*
 - Adenopatías de gran tamaño, crecimiento progresivo o sintomáticas.
 - Anemia o tromboctopenias AI resistentes a CE.
 - Afectación de otros órganos.
 - Pérdida peso $> 10\%$ en 6 meses, ECOG igual o superior a 2, sudoración nocturna > 1 mes o fiebre sin infección > 2 semanas.



RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- Cuándo 
 - 2 meses en tratamientos finitos.
 - 2 meses tras máxima respuesta en tratamientos continuados.

- Qué es:

Respuesta	Síntomas	Linfocitos $< 4 \times 10^9$
Completa	✗	✗
Incompleta	Anemia, trombopenia o neutropenia en relación a toxicidad.	✗
Parcial	Anemia, trombopenia o neutropenia en relación a toxicidad.	Linfocitosis.

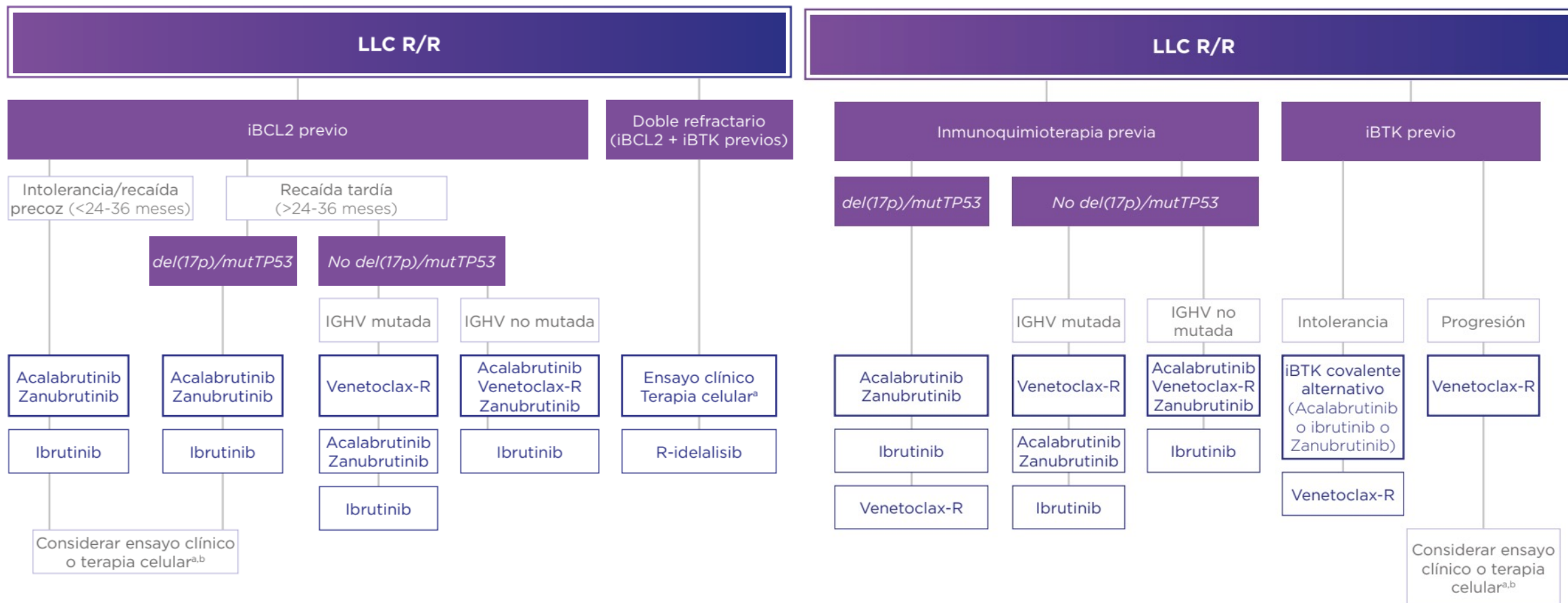
Enfermedad estable: No RC o RP y no progresiva.

Recaída: Progresión tras RC o RP durante 6 meses.

Enfermedad refractaria: Fallo en tratamiento o progresión < 6 meses.

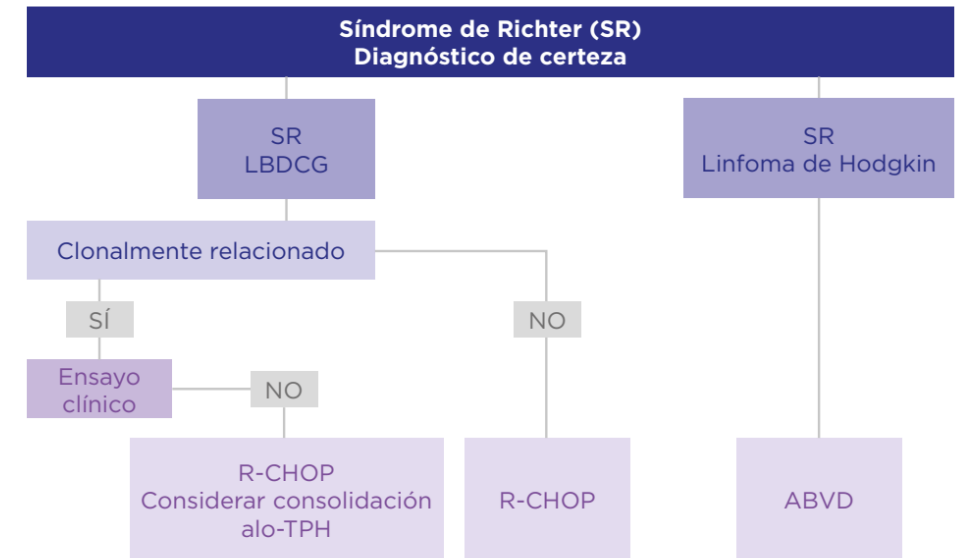
Enfermedad mínimamente residual no detectable: SP < 1 célula LLC/10000 leucocitos \rightarrow MO.

RESCATE



OTRAS SITUACIONES

- AHAI. Astenia, coluria, acúfenos, palpitaciones.
- Trombopenia inmune: disminución plaquetas. Solo 10% fenómenos hemorrágicos mucho-cutáneos.
- Aplasia pura de células rojas. Descartar infecciones víricas, alteraciones nutricionales o síndromes mielodisplásicos.
- Neutropenia autoinmune. Neutrófilos $< 1 \times 10^9$ e infecciones recurrentes. Tratamiento $< 0.5 \times 10^9$.
- Síndrome de Richter:
 - Aparición de síntomas B, un crecimiento adenopático rápido, elevación de LDH sérica y/o hipercalcemia.
 - PET/TC con lesiones hipercaptantes → Biopsia guiada + segundas neoplasias. Mediana de supervivencia 10 años.



PARA LLEVAR A CASA

- Infecciones recurrentes, que si se acompañan de adenopatías y citopenias en un varón de 65 años, nos debe hacer sospechar.
- Diagnóstico: Linfocitosis en SP $> 5.0 \times 10^9/L > 3$ meses + citometría de flujo compatible. O bien, una citopenia por infiltrado típico en biopsia de MO.
- Inmunoterapia dirigida $>$ quimioterapias convencionales.
- Estadio A de Binet no requiere tratamiento.
- Evaluar la respuesta al tratamiento siempre y si no hay una respuesta completa, realizar tratamiento de rescate.
- Principal causa de muerte las infecciones.

Estudios	Práctica general
Para establecer el diagnóstico:	
▣ Historia clínica y exploración física	Siempre
▣ Hemograma, examen frotis SP	Siempre
▣ Inmunofenotipo de SP	Siempre
Antes de cualquier tratamiento:	
▣ Historia clínica (comorbilidades) ^a	Siempre
▣ ECOG, exploración física (medición adenopatías y visceromegalias)	Siempre
▣ Bioquímica general ^b	Siempre
▣ Test de Coombs directo	Siempre
▣ Serología virus: VHB, VHC, VIH	Siempre
▣ Aspirado/biopsia MO ^c	A veces
▣ Rx tórax	Siempre
▣ Ecografía abdominal/PET/TAC ^d	A veces
▣ FISH: del(13q), del(11 q), +12, del(17p)	Siempre
▣ Mutaciones de <i>TP53</i> (Sanger o NGS)	Siempre
▣ Estado mutacional IGVH ^e	Siempre
▣ Cariotipo convencional ^f	A veces

BIBLIOGRAFÍA

- Lichtman M.A., & Kaushansky K, & Prchal J.T., & Levi M.M., & Burns L.J., & Linch D.C.(Eds.), (2023). Leucemias linfocíticas crónicas. *Williams. Manual de Hematología, 10e*. McGraw-Hill Education. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3349§ionid=282550835>
- Abrisqueta, P., Alcoceba M., Bosch, F., Delgado, J., de la Serna, J., Espinet, B., González, M., Hernández-Rivas, J.A., Loscertales, J., Ramírez, A., Serrano, A., Terol, M.J., Yáñez, L. (2024). *Guía de PRÁCTICA CLÍNICA para el DIAGNÓSTICO y TRATAMIENTO de la LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA y el LINFOMA LINFOCÍTICO de CÉLULAS PEQUEÑAS*. <https://www.gellc.es/guias-clinicas/24-guia-gellc-2024-pdf/file>
- Bérez, A., González, M., Navarro, A., Smucler, A., Vidal, M.J.(2022). *Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia 2022 vs.1*. (n.d.). <https://www.sclhh.org/docs/pdf/consenso/2022%20vs%201%20LLC%20Guia%20CyL.pdf>



GRACIAS

M^o José Benavente Herrero.

Residente Hematología Hospital Universitario de León.