

Original

Leucemia aguda linfoblástica (LAL), Leucemia Aguda no Linfoblástica (LANL). Revisión y experiencia en el Hospital Son Dureta

Besalduch, J.; Bargay, J.; Durán, A.; Morey, M. (*)

Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL)

Introducción

La LAL es una enfermedad predominantemente infantil: 3/3 de los casos diagnosticados son niños. Supone el 75% de las leucosis agudas infantiles, y sólo el 20% de las del adulto.

La LAL es la neoplasia más frecuente en la infancia presentando el 30% de las neoplasias en los niños; si se piensa que el cáncer es la segunda causa de muerte en 15 años y la LAL es el tipo más frecuente de tumor en estas edades, ello representa un problema de salud de primer orden.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa fundamentalmente en el exámen de la sangre periféri-

ca y de la médula ósea. Las células blásticas suelen encontrarse en porcentaje variable en sangre periférica, mientras que en la médula ósea es necesario hallar un porcentaje igual o superior al 30% para establecer su diagnóstico.

Debe sospecharse en todo niño que presente los siguientes síntomas:

- astenia
- dolores articulares y óseos
- fiebre sin infección
- pérdida de peso
- púrpura
- adenopatías
- hepato-esplenomegalia

Los estudios que se requieren para realizar el diagnóstico y evaluar el pronóstico incluyen:

-Anamnesis y exploración física en general, con especial atención a la presencia y grado de hepato-esplenomegalia (en cm por debajo del reborde costal en la línea medio-clavicular), linfadenopatías y afectación testicular.

-Hematimetría completa, con recuento diferencial y estudio morfológico.

-Aspirado de médula ósea, donde se establece el subtipo FAB de leucosis aguda, inmunofenotipaje y estudio citogenético.

-Estudio básico de coagulación.

-Bioquímica plasmática, con pruebas de la función hepática y renal, ionograma, glucemia, uricemia y LDH.

-Radiografía de tórax, para valorar masa mediastínica.

-Punción Lumbar: estudio citológico del líquido cefalorraquídeo.

Exploraciones opcionales:

-TAC craneal.

-Radiografía seriada esquelética y abdominal.

-Ecografía y/o TAC torácica y abdominal.

-Examen de fondo de ojo.

-Estudio del reordenamiento bcr/abl en los enfermos con LAL de línea B.

(*) Servei d'Hematologia i Hemoterapia Hospital Son Dureta.

-Determinación del índice de actividad mitótica.

-Estudios de biología molecular (reordenamientos de genes que codifican la síntesis de cadenas pesadas y ligeras de las Ig y del receptor T)

Clasificación

La clasificación empleada de forma general es la del grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB), basada exclusivamente en criterios morfológicos de las células blásticas (Tabla I).

	LAL ₁	LAL ₂	LAL ₃
Tamaño celular	Predominio de células pequeñas	Células grandes y heterogéneas	Células grandes y homogéneas
Cromatina	Homogénea	Variable, heterogénea	Homogénea y punteado fino. Mitosis 5%
Forma núcleo	Regular, a veces hendido o con incisuras	Irregular o redondo	Regular oval-redondo
Nucleolos	No visibles o pequeños	Uno o más, amenudo prominentes	Uno o más, prominentes
Cantidad de citoplasma	Escasa	Variable, moderadamente abundante	Moderadamente abundante
Basofilia citoplasmática	Ligera	Variable	Muy intensa
Vacuolización	Habitualmente ausente	Habitualmente ausente	Intensa

Tabla I. Clasificación de las LAL según el grupo cooperativo FAB

	CD19	TdT	DR	CD10	IgC	IgS	CD7	FAB
Células precursoras B (85%)								
Pre-B precoz (pre-pre-B) t(4;11) t(9;22)+	+	+	-	-	-	-		L ₁ , L ₂
Pre-B precoz (común) 6q-, Casi haploide t/del(12p), t(9;22)	+	+	+	+	-	-	-	L ₁ , L ₂
Pre-B: t(1;19) t(9;22)	+	+	+	+	+	+	-	L ₁
B: t(8;14), t(2;8) t(8;22): 6q-	+	-	+	+/-	+/-	+	-	L ₃
Células precursoras T								
Pre-T (CD2-): t/del(9p)	-	+	-	+/-	-	-	+	L ₁ , L ₂
T(CD2+):t(11;14) 6q-	-	+	-	+/-	-	-	+	L ₁ , L ₂

Tabla II. Clasificación morfológica, inmunológica y citogenética (MIC) de las LAL

Hoy en día, el estudio inmunofenotípico y citogenético se consideran fundamentales para el diagnóstico y pronóstico de las LAL, por lo que la mayoría de grupos siguen también la clasificación MIC (Tabla II), que se basa en criterios morfológicos, inmunológicos y citogenéticos. Es aconsejable utilizar ambos criterios, en primer lugar el criterio FAB y en segundo la clasificación MIC.

Factores pronósticos y grupos de riesgo (Tabla III Y IV)

Los factores pronósticos estudiados se pueden dividir en cuatro apartados:

1. Características del paciente

Edad

Sexo

2. Manifestaciones clínico-biológicas de la enfermedad

No de leucocitos

Visceromegalias

Adenomegalias

Masa mediastínica

Afectación del SNC

3. Características de la célula leucémica

Morfología

Fenotipo inmunológico

Anomalías citogenéticas

4. Respuesta temprana al tratamiento inicial

El tratamiento es el factor de mayor impacto en la mayoría de casos de LAL

	Favorables	Desfavorables
Edad (años)	1-9	menos de 1 y más de 10
Leucocitos ($\cdot 10^9/l$)	menos de 20	mas de 50
Síndrome linfomatoso		+
Infiltración SNC		+
Inmunofenotipo	B-Común (CD10+)	"Nulo", B?, T?
Citogenética	Hiperdiploidía 50 índice DNA 1, 15	Hipodiploidía t(9;22), t(4;14), t(1;19)
Sexo	Femenino	
Respuesta M.O día 14	5% blastos	25% blastos
Respuesta sangre periférica día 8	$1 \cdot 10^9/l$ blastos	

Tabla III. Factores pronosticos en la LAL en niños

	Obtención de la remisión	Duración de la remisión
Edad (años)	más de 60	más de 35
Leucocitos ($\cdot 10^9/l$)	más de 30	más de 30
Inmunofenotipo	"nulo", noB, noT	"nulo", noB, noT
Estado general	Pobre	
Velocidad respuesta al tratamiento		más de 4 semanas para RC
Citogenética		t(9;22), t(4;11), t(8;14)

TABLA IV Factores pronósticos adversos en la LAL en adultos (factores que se relacionan con la obtención de la remisión y factores con valor predictivo para la duración de la remisión)

Actualmente diferentes grupos de trabajo, para realizar tratamiento de intensificación, subdividen a los grupos de alto riesgo:

PHETEMA LAL/93:

–Niños de Muy alto riesgo, existencia de uno o más de los siguientes factores:

- .Edad menor que 1a
- .Leucocitos más de 100.109/1 y fenotipo T
- .t(9;22) o demostración del reordenamiento bcr/abl.
- .t(4;11)
- .t(1;19)
- .Leucocitos más de 300.109/1
- .Índice de riesgo mayor de 3 y un 25% de blastos en el mielograma del día 15.
- .No remisión completa a las cinco semanas.

–Adultos de alto riesgo y menores de 50 años, presencia de uno o más de los siguientes factores:

- .Edad 30–50 años
- . Leucocitosis más de 30.109/1
- .t(9;22) o demostración del reordenamiento bcr/abl
- .t(4;11)
- .Presencia de marcadores mieloides
- .No remisión completa en la 5ª semana

Estrategia terapéutica

El tipo de quimioterapia empleada ha constituido a lo largo de los años el factor de mayor impacto en el pronóstico de las LAL. Hace 30 años, menos del 5% de los niños afectados de LAL y prácticamente ningún adulto alcanzaba una supervivencia libre de enfermedad prolongada. Con los actuales protocolos de quimioterapia las esperanzas de curación se cifran en 70–75% de los niños y 35–40% de los adultos.

El tratamiento de la LAL incluye el uso de poli quimioterapia sistémica y profilaxis del SNC. El conocimiento de grupos de riesgo hace que el tratamiento se individualice cada vez más dependiendo de los factores pronósticos.

El tratamiento se suele dividir en varias fases:

- 1–Fase de Inducción.
- 2–Fase de consolidación (con o sin intensificación)
- 3–Fase de continuación o mantenimiento
- 4–Profilaxis y/o tratamiento del SNC

1. Fase de Inducción a la remisión

Esta diseñado para obtener una rápida remisión. El tratamiento de inducción es común a todos los grupos de riesgo e incluye la administración, a lo largo de las cuatro primeras semanas, de cuatro citostáticos: prednisona (P), vincristina (V), asparaginasa (ASP) y daunorubicina (D), en algunos protocolos, sobre todo en adultos, se añade también la ciclofosfáida. Al mismo tiempo se inicia el tratamiento sobre el SNC con dosis intratecales, bien sea de metotrexato (MTX) sólo, o bien asociado a arabinósido de citosina (Ara-C) e hidrocortisona. Con este tratamiento se alcanza RC en 95–98% de los niños y 75–80% en adultos.

2. Fase de consolidación:

El objetivo de esta fase es reducir la enfermedad mínima residual utilizando múltiples drogas sin resistencia cruzada, para prevenir la aparición de células quimioresistentes. Este tratamiento es necesario para alcanzar supervivencias prolongadas. En esta fase se ajustará la intensidad del tratamiento en relación al riesgo de recidiva según la clasificación establecida antes del tratamiento y según la respuesta temprana o tratamiento.

a) En pacientes con bajo riesgo de recidivas después de la segunda fase de

inducción se pasa directamente al tratamiento de continuación prosiguiendo con el tratamiento específico sobre SNC.

b) En los grupos de riesgo intermedio y alto y en algunos protocolos, también los de menos riesgo (BFM) se da tratamiento de consolidación que varía en los distintos protocolos (TABLA VI), en la mayoría, el tratamiento es similar al tratamiento de inducción (V,ASP; D, ciclofosfamida y se suele sustituir la prednisona por dexametasona) y se introduce nuevos fármacos como, Ara-C y tenidposido.

En los últimos años se ha venido empleando, como parte de la consolidación, tratamientos de intensificación utilizando Ara-C o incluyendo en los protocolos trasplante alogénico de médula ósea o trasplante autólogo.

3. Fase de continuación o mantenimiento

Consiste en un tratamiento menos intensivo, administrado para eliminar cualquier célula leucémica que pueda quedar en el organismo. El tratamiento de continuación estándar consiste en mercaptopurina diaria y metotrexato semanal, con pulsos mensuales de vincristina y prednisona en algunos protocolos. La duración del tratamiento de continuación es incierta, actualmente se administra de 2-3 años.

3. TRATAMIENTO DEL SNC

La afectación del SNC al diagnóstico es poco frecuente, pero si no se realiza una profilaxis específica para el SNC, existe un alto índice de recaídas en este órgano santuario (50% en adultos y un 75% en niños).

Los regímenes de profilaxis del SNC dependen también del grupo de riesgo; si el paciente es de bajo riesgo o intermedio, el tratamiento se realiza únicamente con quimioterapia intratecal (Metotrexate, Ara-C e hidrocortisona). En caso de tener un alto riesgo de recidiva se aplica el TIT y radioterapia craneal (18-20 Gy).

Situaciones especiales

-Pacientes con afectación inicial del SNC:

En estos pacientes se intensifica el tratamiento sobre el SNC, administrándolo semanalmente tratamiento intratecal (MTX, Hidrocortisona, Ara-C) en la fase de inducción, y administrado posteriormente 5 dosis más, en total de diez hasta finalizar la fase de consolidación para ser sometido a irradiación craneoespinal con las dosis siguientes:

- Niños de 2 a 4 años: 20 Gy holocraneal y 6 Gy espinal.

- Mayores de 4 años: 24 Gy holocraneal y 8 Gy espinal.

- Menores de 2 años: seguir con una dosis de TIT mensual hasta alcanzar los dos años de edad y administrar posteriormente la dosis de radiación.

-Pacientes con Infilytación Testicular Inicial:

Seguirán la misma quimioterapia que el resto de pacientes y al finalizar la fase de inducción se administrara irradiación testicular bilateral 25 Gy.

Recidivas

Las recidivas se pueden dividir en medulares (sistémicas) y en localizadas, aunque en realidad sólo existen recidivas sistémicas, pues las recidivas extramedulares (20%), SNC y testiculares son una manifestación de enfermedad sistémica.

En las recidivas locales, se debe administrar tratamiento local (Irradiación) y sistémico. En la recidiva de LAL del adulto, la supervivencia al año es inferior al 10% en pacientes no trasplantados. El factor pronóstico más importante, una vez ocurrida la recidiva, es la duración de la primera remisión.

Tratamiento de rescate: regímenes similares a la leucemia aguda no linfoblástica: Ara-C + m-amsa, Ara-C + mitoxan-

trone o Ara-C + daunomicina o idarrubicina.

Todo paciente adulto que obtenga una 2ª RC debe programarse lo más rápidamente posible para trasplante de médula ósea.

En niños con riesgo bajo o intermedio: si la recaída es tardía, superior a 18 meses, se puede utilizar el mismo tratamiento inicial o con quimioterapia más intensa: si la recaída es precoz TMO.

Trasplante de médula ósea (TMO)

El TMO es una modalidad terapéutica que ha demostrado tener una eficacia antileucémica superior a los tratamientos quimioterápicos. No obstante, existe controversia sobre si el TMO ofrece ventajas sobre el tratamiento quimioterápico, y el momento óptimo para su realización.

Indicación de trasplante de MO:

1. En primera RC: En esta situación las indicaciones del TMO están en constante discusión, por lo que se precisan ensayos comparativos con quimioterapia intensiva. En diferentes grupos de estudio el TMO se realiza en los pacientes con LAL infantil de muy mal pronóstico: t(9;22), t(4;11) y t(1;19) fuera del rango de edad 1-9 años, LAL en niños de 1 año, leucocitosis 200.109/l y en los que presentan una pobre respuesta inicial o que no alcanzan RC tras 4 semanas de quimioterapia; en adultos de alto riesgo con elevado índice de recidivas t(9;22).

2. En segunda RC: En niños, el TMO estaría indicado para los pacientes que recaen antes de los 18 meses desde la RC.

En adultos, debido a que los resultados con quimioterapia son muy incompletos, deberían recibir, si no existe contraindicación, TMO.

Tipo de TMO

Alotrasplante: Los pacientes con LAL t(9;22) que no alcanzan RC tras 5 semanas de tratamiento de inducción o que han recaído, deben ser sometidos a ALO-TMO si tienen un donante familiar apropiado y menos de 45 años. En los demás casos, parece que el AUTO-TMO es más sencillo, más barato, y permite mejor calidad de vida que el ALO-TMO. La capacidad de ambas opciones es probablemente similar.

El principal problema con el AUTO-TMO es la elevada tasa de recidiva. Para evitar dicho problema, se está trabajando en diversos campos: Purgin in vitro de la médula ósea, nuevos sistemas de acondicionamiento, uso postrasplante de quimioterapia y citoquinas, inducción de EICH mediante el uso de ciclosporina.

Leucemia aguda no Linfoblástica (LANL)

Concepto

La Leucemia aguda no linfoblástica es una neoplasia hematológica originada por la transformación clonal de una célula de estirpe mieloide y madura en forma anómala, llevando al acúmulo medular y sanguíneo de precursores mieloides inmaduros. Existen pruebas del origen clonal de la enfermedad.

Las manifestaciones de la enfermedad están causadas tanto por la proliferación neoplásica como por el fracaso de la hematopoyesis normal que se ve desplazada e inhibida por ella, resultando anemia y trombopenia frecuente.

Dependiendo del momento de la hematopoyesis celular en que se produzca la mutación, se verán afectadas una o más líneas mieloides.

Etiología y patogénesis

La LANL es la responsable de 1'2% de todas las muertes por cáncer en los países desarrollados y su incidencia aumenta con la edad del individuo. Dicha enfermedad es la causante del 90% de las leucemias agudas en los adultos y del 10% en los niños, hay dos picos de incidencia máxima a los 25-30 años y a los 60-70 años. La incidencia en ambos sexos es similar. En los pacientes jóvenes, suelen ser leucemias de novo y la célula afectada no es tan primitiva como en las leucemias de los pacientes mayores, que frecuentemente viene precedida por una hemopatía previa (habitualmente un síndrome mielodisplásico) y se denominan leucemias "secundarias".

La etiología es desconocida, aunque se han descrito factores de riesgo tanto genéticos como ambientales. Dentro de los genéticos se ha visto una frecuencia 3 veces superior en los familiares de primer grado de un enfermo leucémico. En gemelos univitelinos la posibilidad de desarrollar LANL, si uno de los hermanos está afecto durante la infancia, es del 25% para el otro hermano. También se han observado una mayor incidencia de LANL en pacientes afectados de Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, Fanconi Ataxia-telangiectasa, Bloom. En cuanto a factores ambientales cabe destacar las radiaciones ionizantes, benceno, herbicidas, solventes orgánicos, agentes quimioterápicos principalmente del grupo de alquitranes, nitrosureas y la procarbina.

Manifestaciones clínicas

Obedecen a dos situaciones:

1- Invasión tisular producida por la proliferación neoplásica.

2- El fracaso de la hematopoyesis normal.

Los síntomas de inicio suelen ser inespecíficos, siendo los más constantes la

fatiga y el malestar general. Fiebre y sudoración nocturna aparecen en la mitad de los casos. Hematomas y petequias se manifiestan en el 10% de los pacientes. A diferencia de otras neoplasias, la pérdida de peso y la anorexia no suelen ser tempranos. También puede padecer dolor óseo o articular que en algunos casos puede preceder al resto de la sintomatología.

Puede haber manifestaciones por la posible invasión leucémica en cualquier órgano: afectación de piel (leucémides), infiltración gingival (típica de la LANL M5, per también en M4), organomegalias (esplenomegalia en el 50% habitualmente inferior a 5 cm por debajo del reborde costal), adenopatías (raras), infiltración pulmonar especialmente por leucostasis cuando existe hiperleucocitosis, tumoraciones en diversas localizaciones por el acúmulo de mieloblastos (mieloblastomas o cloromas). La afectación inicial del SNC es generalmente asintomática, y es relativamente poco frecuente (5%) salvo en las variedades monocitarias (M4Eo 35%) donde es frecuente la infiltración meníngea o la afectación de pares craneales.

Diagnóstico

La presencia de células leucémicas en sangre periférica proporciona la clave del diagnóstico de leucemia aguda.

La cifra de leucocitos está aumentada en la mitad de los casos, y en la otra mitad la cifra es normal o baja. La anemia y la trombopenia son casi constantes. La presencia de más de un 1% de blastos en sangre periférica ya debe alertar al clínico. La leucemia "aleucémica" es un término que se utiliza para designar aquellas leucemias con escaso número de blastos capaces de escapar de la médula ósea y cursar con neutropenia e hipoplasia de la médula ósea severa.

Para el diagnóstico de la LA es necesario hallar más de 30% de blastos en el

mielograma, habitualmente hiper celular, y en el que quedan pocos restos de hemopoiesis normal. La mielodisplasia es frecuente y puede afectar a las tres líneas hematopoyéticas (eritoblastos multinucleares o megaloblastoides, sideroblastos anillados, pseudo Pelger-Huet, neutrófilos agranulares, formas en espejo, micromegacariocitos o megacariocitos mono o multinucleados). También pueden observarse bastones de Auer en algunos casos (M2, M3 y algunas M1).

Una vez establecido el diagnóstico de leucemia aguda mediante la tinción convencional, se procede al estudio citoquímico para realizar el diagnóstico diferencial y la clasificación FAB (Franco-Americano-Británico).

Clasificación

La clasificación del Grupo Cooperativo FAB (1985) se basa en criterios morfológicos y citoquímicos (PAS, peridoxasa, esterasa específica y esterasas inespecíficas).

Se han definido 7 tipos de LANL:

M1: Mieloblástica aguda sin maduración (18%)

- M2: Mieloblástica aguda con maduración (28%)
- M3: Promielocítica aguda (27%)
- M4: Mielomonocítica aguda (27%)
- M5: Monocítica aguda (10%)
- M6: Eritroleucemia (4%)
- M7: Megacarioblástica (5%)

Ha habido un interés creciente por la clasificación de las leucemias agudas debido a la relación existente entre el tipo morfológico y la capacidad de inducir una remisión. La clasificación FAB permitió la realización de estudios comparativos entre diferentes grupos de trabajo.

En la actualidad disponemos además de técnicas inmunológicas, citogenéticas, cultivos celulares y biología molecular. La inmunología y la citogenética han proporcionado muchísima información en el terreno diagnóstico y pronóstico de las leucemias agudas, así apareció la nueva clasificación MIC (Leuven 1985), que tiene en cuenta datos morfológicos, inmunológicos y citogenéticos. La nomenclatura propuesta empieza por consignar el tipo morfológico FAB seguido del signo / y la anomalía cromosómica específica entre paréntesis.

En el momento actual, parece aconsejable clasificar toda leucemia aguda según los criterios FAB y MIC.

MORFOLOGÍA	CITOGÉNÉTICA	INMUNOLOGÍA
M ₀		CD13+, CD33+, CD34++
M ₁	t(9;22), +8	CD13+, CD33+-, CD34++
M ₁	inv(3)	
M ₂	t(8;21)	CD13+, CD33+, CD34+
M ₂ con basofilia	t/ del (12)	
M ₂ o M ₄ con basofilia	t(6;9)	
M ₃	t(15;17)	CD13++, CD33++, CD34+-
M _{3v}		
M ₄	+4	CD13++, CD33++, CD14+-
M ₄ con eosinofilia	inv/del (16)	
M ₄ con basofilia		
M _{5a}	t/del (11)	CD10+-, CD13++, CD33++
M _{5b} con fagocitosis	t(8;16)	CD14+, CD34+-
M ₆ *	-7, +8, del(5q), -5	CD13+-, CD33+-, CD34+-
M ₇	+8, +21, inv/del (3)	CD13+-CD33+-CD34+-CD41+

De esta manera, se ha podido describir las leucemias indiferenciadas (MO) y las bifenotípicas o bilineales: con características linfoides y mieloides, que pueden ser debidas a infidelidad del linaje, linaje mixto (bifenotípicas o biclonales) o cambios de linaje.

Aspectos particulares: manejo de la coagulopatía en M3

La LANL M3 suele afectar a pacientes jóvenes (30–40 años). Todos ellos presentan la t(15,17) que une una región del cromosoma 17 con el receptor ácido retinoico del cromosoma 15, produciendo un receptor anómalo del ácido retinoico. En prácticamente el 80% de los pacientes LANL M3 microgranular presentan algún grado de coagulopatía (CID y fibrinólisis), frecuentemente severa y puede evolucionar rápidamente provocando la muerte del enfermo. Los gránulos citoplasmáticos contienen sustancias procoagulantes que inician la CID y la coagulopatía se intensifica al iniciar el tratamiento citostático. Son frecuentes las hemorragias de piel y mucosas (tracto gastrointestinal u útero), pulmón o SNC.

También pueden aparecer fenómenos trombóticos de la microvasculatura que pueden ocasionar insuficiencia renal y enfermedad tromboembólica.

El tiempo de protrombina, tiempo de trombina están alargados, PDF y dímero-D positivos y descenso del fibrinógeno.

Deberá realizarse en estos casos un vigoroso tratamiento sustitutivo con plasma fresco, congelado, crioprecipitado y concentrado de plaquetas, manteniendo una cifra de plaquetas superior a 40.109/l. El tratamiento con heparina es controvertido.

Es una enfermedad muy sensible a la quimioterapia (Daunorrubicina fundamentalmente) y habitualmente es raro no alcanzar la RC, pero son frecuentes las muertes durante el período de inducción por hemorragia o sepsis. El tratamiento con Ácido transretinoico (ATRA) y poste-

rior quimioterapia consigue un 80–90% de RC sin producir aplasia ni agravar la coagulopatía, ya que el ATRA no lisa las células leucémicas sino que induce su diferenciación a estadios más maduros al promielocito.

Síndrome de hiperleucocitosis

Cuando la cifra en sangre periférica es superior a 100.000/l, será una emergencia médica si se acompaña de ciertos síntomas. Las enfermedades que con mayor frecuencia la hiperleucocitosis se asocia con síntomas son la LANL y la LMC en crisis blástica. Los mieloblastos tienen un mayor tamaño que los linfoblastos y pueden quedar atrapados en la microvasculatura, preferentemente del pulmón y del SNC. La leucostasis pulmonar producirá disnea, taquipnea, hipoxia, infiltrados pulmonares transitorios y síndrome de distress respiratorio del adulto. La leucostasis en el SNC producirá visión borrosa, desvanecimiento, ataxia, estupor o coma. Hemorragia intracerebral de pequeños o grandes vasos.

El tratamiento puede ser de dos tipos: 1–Leucaferesis (flujo continuo o discontinuo) que reduce en un 20–50% la cifra de leucocitos en 2–3 horas y 2– Tratamiento de la enfermedad de base, asociando siempre alopurinol, hidratación abundante y alcalinización urinaria (pH 7)

Resistencia a los fármacos

En pacientes menores de 50 años con buena terapéutica de soporte, el fracaso del tratamiento no se debe casi nunca a complicaciones de la inducción, sino más bien al fenómeno de resistencia a múltiples fármacos.

Por el contrario, en pacientes mayores de 60 años, la muerte en el período de inducción se debe a complicaciones derivadas de la aplasia.

En estudios recientes muestran la sobreexpresión del gen de la resistencia a

multidrogas (MDR) como el posible mecanismo de la resistencia.

Se ha estudiado la presencia del fenotipo MDR en pacientes con resistencia a drogas. Consiste en altos niveles de la glicoproteína de membrana p-170, que aceleraría la salida de las drogas de la célula.

Las implicaciones del hallazgo son mayores si se tiene en cuenta que fármacos bloqueadores del canal del calcio contrarrestarían el efecto de la p-170.

Diagnóstico diferencial

Las enfermedades que principalmente pueden confundirse con una LANL son:

-LAL: diferente morfología de los blastos, citoquímica, inmunología y citogenética.

-Síndromes mielodisplásicos: sobre todo con anemia refractaria con exceso de blastos (cuadro de transición hacia una leucemia aguda secundaria)

-Reacciones leucemioideas: producidas por infecciones o invasión medular neoplásica. La clínica, la evolución y la observación cuidadosa de la morfología. Prácticamente nunca la blastosis en MO es superior al 30%⁹

Factores pronósticos

Sin tratamiento, la mayoría de pacientes fallecerían en los primeros tres meses del diagnóstico.

Se han descrito factores con influencia pronóstica:

FAVORABLES	DESFAVORABLES
Edad menor de 50 años	Edad mayor de 50 años
LAM "de novo"	LAM secundaria
Leucocitosis menor de $25 \cdot 10^9/l$	Leucocitosis mayor de $100 \cdot 10^9/l$
Subtipo FAB M2 o M4Eo	M5, M6, M7
Ausencia de CID	Presencia de CID
Citogenética t(15;17), inv(16), normal	Anomalías del 5, 7, 8 o t(9;22)
Bastones de Auer	Ausencia de Bastones de Auer
Médula ósea sin fibrosis importante	Médula ósea con fibrosis
Citorreducción rápida	Citorreducción lenta
Un solo curso de quimioterapia para RC	Más de un curso de quimioterapia para RC

Bases del tratamiento

El tratamiento de las LANL tiene dos vertientes:

- 1- Obtener la remisión completa (RC)
- 2- Tratamiento post-remisión

Se considera que en el momento del diagnóstico en el organismo existen aproximadamente 10^{12} células neoplásicas. Con el tratamiento inicial (Inducción) el objetivo es reducir al menos 3 logaritmos

la cifra inicial, si se logra la RC, cumpliendo los criterios clásicos que Ellison publicó en 1958:

- Médula ósea no hipocelular con cifra de células blásticas inferior al 5%.
- Sangre periférica normal.

Si llegado a este punto, acabáramos el tratamiento se produciría un recrecimiento en la mayoría de los casos.

Clásicamente se consideran 3 términos descriptivos de las fases de tratamiento:

a) Inducción: Quimioterapia administrada para conseguir la RC.

b) Consolidación: Repetición de la misma quimioterapia de la inducción e inmediatamente a continuación de ésta, una vez obtenida la RC.

c) Intensificación: Quimioterapia con drogas distintas y generalmente a dosis muy altas y muy mielosupresoras para eliminar la enfermedad mínima residual. Se denomina PRECOZ si se realiza en los primeros 6 meses del diagnóstico y TAR-DÍA si se realiza más tarde.

Por mantenimiento se entiende una quimioterapia a bajas dosis, poco mielosupresora y prolongada en el tiempo (12-18 meses) para evitar el recrecimiento leucémico.

Tratamiento de inducción

Hoy en día existe consenso que los mejores resultados se producen con la asociación DNR+ARA-C (3+7):

DAUNORRUBICINA (DNR) 45-60 mg/m² (3 días)

ARA-C 200mg/m² (7 días) en perfusión continúa.

La DNR puede sustituirse por Idarrubicina 12 mg/m² (3 días) o Mitoxantrone 10-12 mg/m² (3 días) manteniendo la misma eficacia pero con menor cardiotoxicidad. La asociación de una 3ª droga no ha aumentado el número de RC y si la toxicidad.

Con este tratamiento se obtienen aproximadamente un 710% de RC (65-85% en pacientes con menos de 60 años de edad y 50-65% en pacientes mayores de dicha edad). La mortalidad tóxica es del 5-20% y un 15-20% son resistentes al tratamiento.

Tratamiento postremisión

Si en este momento no continuáramos con el tratamiento, el 95% de los pacientes recaería entre los 4y6 meses siguientes. a través de multitud de estudios realizados

en la década de los 80, se ha visto que cualquier tipo de terapia (consolidación-intensificación) es mejor que la abstención en términos de prolongación de la remisión.

El tratamiento de mantenimiento en las LANL no es eficaz para prolongar la duración de la RC, y es innecesario si se emplea un tratamiento de consolidación adecuado.

CONSOLIDACIÓN: No existe un criterio definido acerca de la consolidación óptima, y dado que los resultados obtenidos son muy similares, en aras de simplicidad se suele recomendar uno o dos ciclos de quimioterapia igual al de la inducción o en dosis algo menores (DNR+ARA-C 2+5).

Con una inducción adecuada y consolidación de este tipo se puede conseguir como máximo un 20% de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 3 años.

INTENSIFICACIÓN: Este concepto fue definido por Bloomfield en 1985 como un tratamiento altamente mielosupresor en el que se emplean las drogas que sean iguales (iguales o distintas a la inducción) a las dosis máximas toleradas. Se usa con fines erradicativos de la enfermedad mínima residual.

El primer medicamento empleado y sobre el que hay más experiencia en LANL es el ARA-C. Clásicamente se ha venido utilizando a una dosis de 3 g/m²/12h (6 a 12 dosis) sólo asociado a diferentes drogas (antraciclinas, Mamsa, Lasparragina-sa). Las asociaciones no han demostrado mejoría clara en cuanto a resultados y si un aumento de la toxicidad, principalmente en la población con más de 60 años. El índice de RC con este tratamiento oscila entre el 35-50%.

En general, parece que no es necesario dar dosis tan altas para producir el mismo efecto con mucha menor toxicidad; 0.5-1 g/m²/12 h. 3-5 días combinadas con una antraciclina, mitoxantrone, AMSA o VP-16 en uno o dos ciclos puede ser suficiente.

Los resultados de la intensificación con quimioterapia son hoy por hoy inferiores a los conseguidos con el trasplante de médula ósea.

En la tabla I pueden observarse los resultados de los diferentes tratamientos de intensificación en LANL.

El TAMO como intensificador en 1ª RC consigue una SLE alrededor del 40–50% a los 3 años, con una mortalidad tóxica del 10% y un porcentaje de recaídas del 40%.

El TMO consigue una SLE de hasta el 50–60% a los 3 años con menor porcentaje de recaídas (20%) pero una mortalidad tóxica de hasta el 25%.

Los tratamientos de acondicionamiento no difieren en cuanto al tipo de trasplante, siendo en este momento los más usados el BUCY-2 (busulfán+ciclofosfamida) y la Irradiación corporal total (ICT)/ciclofosfamida con resultados similares. Asimismo, no parece que haya diferencia con la utilización de stem cells hematopoyéticas periféricas, pero sí un menor periodo de aplasia.

La polémica sobre la mejor modalidad de intensificación en pacientes jóvenes está todavía por resolver. Con el TMO y TAMO parecen obtenerse mejores resultados, pero si tenemos en cuenta el sesgo introducido por la selección de pacientes (se excluyen para trasplante pacientes de mayor edad, por peor estado general, recaídas precoces, hepatopatía previa o afectación de órganos vitales), probablemente estas diferencias no serían tan ostensibles.

Actualmente se están realizando estudios con interleukina-2 tras el TAMO para mimetizar la respuesta EICL que aparece en el TMO.

Hoy en día parece superior la capacidad curativa del TMO y aún del TAMO frente a la intensificación con ARA-C.

Pocos enfermos tienen acceso al TMO o incluso al TAMO.

Puesto que hemos de ofrecer el mejor tratamiento posible, todo paciente con edad inferior a 30 años debe someterse al TMO si puede, si tiene entre 30–55 años la mejor opción es el TAMO

Tratamiento de rescate

El riesgo de recidiva después de obtener la 1ª Rc es del 50–70% con quimioterapia, 40% con TAMO y 20% con TMO. El riesgo máximo de recidiva es durante el primer año del diagnóstico; el riesgo disminuye muchísimo después de 3 años en RC. Un 20% presenta resistencia primaria al tratamiento.

Si un paciente recidiva, la posibilidad de curación con quimioterapia convencional es prácticamente nula. Si la recidiva ocurre después de los 12 primeros meses del diagnóstico, la reinducción con las mismas drogas (3+7) consigue un 40–50% de RC. La duración de esta RC es siempre más corta que la primera. Administrar un ciclo de consolidación con las mismas drogas e intensificar con TMO/TAMO según las particularidades de cada caso (TMO si donante y 40 años y si no TAMO). Con TAMO se consigue un 10% de supervivencia y 20% con TMO.

Si no se consigue una 2ª RC o la leucemia persiste resistente, la única posibilidad es el TMO inmediato (10% SLE a los 3 años).

EXPERIENCIA DEL S. HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL SON DURETA

Desde junio de 1987 hasta junio de 1995 se han diagnosticado en nuestro centro 87 LANL, de éstos, 44 tenían menos de 60 años.

De los pacientes con menos de 60 años (44), 14 eran varones y 30 eran mujeres. La edad media era de 44 años (19–59). El subtipo FAB fué:

M1 14 pac (32%) M2 5 pac (11%)
M3 6 pac (14%)
M4 6 pac (14%) M5 6 pac (14%) M6
2 pac (4%)

Si excluimos del estudio las LANL M3, en los 38 pacientes restantes, el tratamiento de inducción ha sido:

1- Daunorrubicina+citarabina
2- Idarrubicina+citarabina en 2 pacientes (5%)
3-DATOP en 2 pacientes (5%)
4-Otros en 3 pacientes (8%)
5-Muerte inmediata en 2 pacientes (5%)

Cuatro pacientes murieron durante la inducción

De estos 34 pacientes:

-30 han entrado en RC (88%). Con DA se ha obtenido un 85% de RC.
-De los 30 pacientes que entraron en RC, 22 recibieron intensificación (73%). Cinco fallecieron durante el tratamiento de consolidación y tres no recibieron intensificación por diferentes motivos.

El tratamiento de intensificación consistió en:

1-ARA-C 3g/m2 en 13 pacientes.
2-ARA-C 1'5g/m2 en 3 pacientes.
3-AUTOTRASPLANTE en 3 pacientes.
4-ALOTRASPLANTE en 1 paciente
5-OTROS en 2 pacientes.

De los 22 enfermos que han recibido intensificación, 10 recayeron (45'4%): 2(3) con AUTOTRASPLANTE (66%)

La mediana de supervivencia global (38) es de 347 días. La supervivencia global a los 5 años es de 34% (TABLA II).

La mediana de supervivencia global de los pacientes que han obtenido remisión completa es de 416 días.

La mediana de supervivencia libre de enfermedad es de 326 días. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de los pacientes que han obtenido RC es de 36% (TABLA III).

La mediana de supervivencia libre de enfermedad de los que han recibido intensificación es de 378 días. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de los pacientes intensificados es de 48% (TABLA IV).

BIBLIOGRAFIA:

1- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al: Proposals for the classification of acute leukemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br.J.Haematol.1976;33:451-8.
2-First,M:I:C, Cooperative Group:Morphologic, Immunologic and Cytogenetic (MIC) working classification of acute lymphoblastic leukemias. Report of the workshop held in Leuven, Belgium, April 22-23, 1985. Cancer Genet. Citogenet. 1986;23:189-97
3-Protocolo PETHEMA LAL 27/89.
4-Ortega J. Factorespronósticos en la LAL y resultados a largo plazo de la quimioterapia. Sangre 1993;39 supl 3:244-55.
5-Riehm H, Faikert HJ, Schrappe M, et al. Therapy results of five ALL-BFM studies since 1970: implications of risk factors for prognosis. Haematol Blood Transf. 1987;30:136-146.

6- Hussein K, Dahlberg S, Head D et al: Treatment of acute lymphoblastic in adults with intensive induction, consolidation, and maintenance chemotherapy. Blood. 1989;73:57-63.
7- Radford J, Burns CP, Jones M et al: Adult acute lymphoblastic leukemia:Results of the Iowa HOP-L protocol. J. Clin Oncol.1989;7:58-66.
8- Linker C, Levitt L O'Donnell M et al: Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: A follow-up report. Blood. 1991;78:2814-22.
9- Larson RA, Burns CP, Dodge RK et al. A 5-Drug induction regimen with intensive consolidation for adult acute lymphoblastic leukemia:CALGB. Proc Am Soc Clin Oncol 1992;11:263.
10- Barret A, Horowitz M, Ash R et al: Bone marrow trasplantation for Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 1992;79:3067-70.

	QT		TMO		TAMO	
	SLE	RR	SLE	RR	SLE	RR
1ªRC						
NIÑOS	40	55	60	20	50	40
ADULTOS	25	70	50	20	40	40
2ªRC						
NIÑOS	10	90	30	60	20	75
ADULTOS	<5	95	20	60	20	70

Tabla I. Resultados terapéuticos en LANL*

(*)Expresados en %. SLE: Supervivencia libre de enfermedad a los 3 años. RR: Riego de recaída

Tabla II. Supervivencia global.

La mediana de supervivencia global es de 347 días.
La supervivencia global a los 5 años es de 34 %

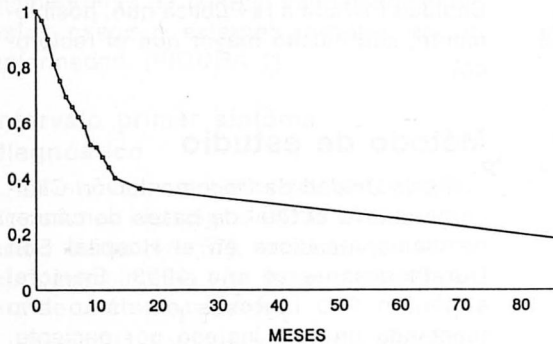
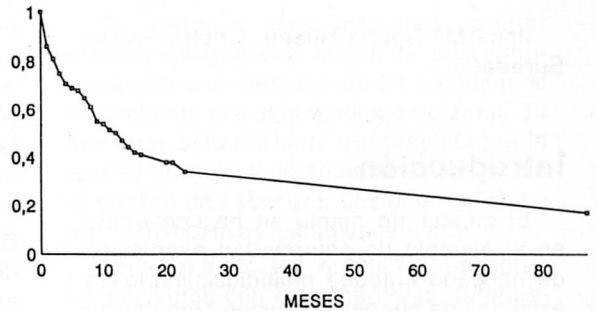


Tabla III. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes que han obtenido RC.
La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en pacientes en RC es de 36%

Tabla VI. SLE en pacientes que han recibido intensificación.

La mediana de SLE en pacientes intensificados es de 378 días
La SLE a los 5 años es de 48 %

