

Síndromes linfoproliferativos crónicos



COORDINADORES:

Grecco, Horacio
horaciogrecco@hotmail.com

Pose Cabarcos, Julio
juliopose@hotmail.com

AUTORES:

Bezares, Raimundo
Bistmans, Alicia
Borge, Mercedes
Cabrejo, Maria del Rosario
Custidiano, Rosario
Dupont, Juan
Ferini, Gonzalo
Fernandez Grecco, Horacio
Gamberale, Romina
Giordano, Mirta
Kornblihtt, Laura
Kruss, Mariana
Miroli, Augusto
Pavlovsky, Miguel
Riveros, Dardo
Rodríguez, Cecilia
Slavutsky, Irma

ÍNDICE

Leucemia linfática crónica.....	405
Leucemia de células vellosas (LCV)	419
Leucemia prolinfocítica B.....	425

Declaración de conflictos de interés:

Bezares, Raimundo: Ha recibido honorarios por conferencias y reuniones de asesoramiento por parte de Roche, Novartis, Biosidus, Varifarma, Abbvie y Janssen. **Dupont, Juan:** ha recibido honorarios de laboratorio Roche, Bristol Myers Squibb, Glaxo Smith Kline, LKM, Sandoz. **Gamberale, Romina:** Ha recibido honorarios de parte de Roche, Janssen, BMS, Raffo por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado y honorarios de parte de Roche y AbbVie por concepto de Consultarías o asesorías. **Giordano, Mirta:** ha recibido honorarios de parte de Roche Argentina por concepto de actividades educativas en las que ha participado. **Pavlovsky, Miguel:** Ha recibido honorarios de parte de Janssen, Roche y Novartis por concepto de actividades educativas en las que ha participado y honorarios de Janssen y Roche por consultoría Adv. Board. El resto de los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Leucemia linfática crónica



ÍNDICE

1. Introducción. Diagnóstico.....	407
2. Linfocitosis monoclonal B. Procedimientos diagnósticos. Estudios complementarios. Factores pronósticos	408
3. Estadificación. Tratamiento. Decisión de tratamiento	409
4. Elección de tratamiento.....	410
5. Tratamiento de primera línea. Tratamiento de segunda línea	410
6. Trasplante de médula ósea	412
7. Complicaciones infecciosas. Profilaxis antibiótica/antiviral. Profilaxis con gammaglobulina. Vacunaciones . Enfermedades autoinmunes asociadas.....	413
8. Transformación maligna. Leucemia prolinfocítica. Síndrome de Richter. Medicina transfusional y hemaféresis. Esplenectomía. Radioterapia. Esquemas terapéuticos.....	414
9. Bibliografía	416

Abreviaturas

LLC:	leucemia linfática crónica .
LB:	linfocitos B.
SP:	sangre periférica.
M:	IGVH mutado.
NM:	IGVH no mutado.
PC:	Pneumocystis carinii.
AHAI:	anemia hemolítica autoinmune
PTI:	(púrpura trombocitopénica inmune)
TREGS:	linfocitos T reguladores.

Introducción

La leucemia linfática crónica (LLC) es una neoplasia compuesta por linfocitos B clonales CD5+ CD23+ (LB), pequeños, redondos, ligeramente irregulares en la sangre periférica, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos, asociados con prolinfocitos y paraimunoblastos que forman centros de proliferación en tejidos infiltrados.

Afecta principalmente a personas mayores de 55 años de edad, incrementándose hacia la séptima década de vida.

Los pacientes con LLC pueden presentar una amplia gama de síntomas y signos al momento del diagnóstico, sin embargo un 70% de ellos son diagnosticados en forma incidental durante un recuento hematológico de rutina.

Las manifestaciones clínicas de la LLC incluyen:

- Linfadenopatías pequeñas y simétricas (50-90% de los casos) cervicales, supraclaviculares y/o axilares frecuentemente.
- Esplenomegalia, moderada, no dolorosa (25-54% de los casos).
- Hepatomegalia, moderada, no dolorosa (10-20% de los casos).
- Inmunodeficiencia adquirida: hipogammaglobulinemia. Predisposición a las infecciones repetidas, como neumonía, herpes simple labial y el herpes zóster.
- Astenia y fatiga.
- Fiebre, escalofríos, sudores nocturnos y pérdida de peso (síntomas B).
- Anemia hemolítica y/o trombocitopenia autoinmunes.

Diagnóstico

El diagnóstico requiere la presencia de:

Linfocitosis absoluta $>5 \times 10^9$ LB clonales/l ($5000/\mu\text{l}$) en sangre periférica (SP).

Morfología: en el examen microscópico del frotis de SP se observan células morfológicamente similares a los linfocitos maduros, de tamaño pequeño, núcleo con cromatina condensada como en “damero” y citoplasma escaso, ligeramente basófilo y sin gránulos.

Citometría de flujo: permite confirmar el diagnóstico por la detección de LB clonales con un fenotipo característico aunque relativamente heterogéneo. La LLC típica expresa de forma constante **CD19+** **CD5+** **CD23+** y **CD200+/++** junto a expresión débil de CD20 y de cadena liviana de superficie kappa o lambda (criterio mínimo).

También se caracteriza por la expresión débil de CD22, CD79b, CD43, CD81 e IgM/IgD de superficie (respecto a los LB maduros de SP).

La positividad de CD23 y CD43 asociada a la sobreexpresión de CD200 y baja intensidad de CD20, CD79b, CD22, CD81 favorecen el diagnóstico de LLC sobre linfoma del manto.

El inmunofenotipo discrimina de otros desórdenes linfoproliferativos B, específicamente linfoma del manto, tricoleucemia, linfoma de la zona marginal y linfoma linfoplasmocítico.

Marcadores inmunofenotípicos mínimos y recomendados para el diagnóstico de LLC

Marcadores mínimos requeridos para diagnóstico de LLC	CD19*, CD5*, CD23, CD20*, kappa, lambda CD200
Marcadores adicionales recomendados	CD79b*, CD81*, CD22*, CD38, CD10, CD43
Otros marcadores útiles en el diagnóstico diferencial	CD11c, CD103, CD305 (LAIR), IgM, IgD

* *Marcadores esenciales para el monitoreo de enfermedad mínima residual (EMR) según protocolo del European Research Initiative on CLL*

Linfoma linfocítico: entidad que se caracteriza por presentar <5000 LB monoclonales/ μl asociado a adenopatías mayores de 1,5 cm y/o infiltración de médula ósea. Debe ser confirmado por biopsia del ganglio linfático. Se recomienda un panel de inmunohistoquímica que incluya: CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, cadenas livianas y ciclina D1.

Linfocitosis monoclonal B: se denomina así a la presencia de una expansión clonal de LB $<5000/\mu\text{l}$ con morfología y fenotipo característicos de LLC, que puede ser detectada en SP de individuos sanos o asintomáticos y que no se acompaña de adenopatías, organomegalias, citopenia, ni otros síntomas relacionados con la enfermedad. Se recomienda estratificar a los pacientes de acuerdo al número de LB clonales (mayor y menor de $500/\mu\text{l}$). Los de recuentos $>500/\mu\text{l}$ deben tener un seguimiento semejante al estadio RAI 0 de pacientes con LLC. Se estima que aproximadamente 1-2% al año pueden progresar a LLC. Los pacientes con linfocitosis de causa desconocida que no hayan sido estudiados inicialmente por citometría, se controlarán mensualmente por 3-6 meses y, de persistir o incrementar, se recomienda proceder con el estudio.

Procedimientos diagnósticos

Recuento $>5000/\mu\text{l}$ de LB de morfología y fenotipo compatible con LLC.

La aspiración de médula ósea y la biopsia no son necesarias para el diagnóstico, pero podrían ser de utilidad en casos seleccionados para evaluar citopenias. La biopsia de médula ósea siempre debe estudiarse para certificar la remisión completa.

Estudios complementarios

Se recomienda:

- $\beta 2$ microglobulina, LDH, Coombs directa, proteinograma electroforético con cuantificación de inmunoglobulinas y crioglobulinas.
- Serología HIV, hepatitis B y C y CMV: en casos de riesgo epidemiológico y al momento del tratamiento.
- Considerar embarazo y fertilidad.

Factores pronósticos:

- Marcadores inmunofenotípicos de pronóstico: se recomienda el uso de CD38. CD49d y ZAP70 son opcionales. Se considera de mal pronóstico cuando el paciente tiene más de un 30% de células leucémicas que expresan CD38 y/o CD49d, o más de un 20% ZAP70.
- FISH (Fluorescence in situ hybridization) para rearrreglos genómicos de importancia pronóstica.
 - Se recomienda FISH para delección (del) 17p13 como mandatorios antes de iniciar tratamiento, inicial o de una recaída.
 - El punto de corte para del 17p es 6 %. La presencia de mutación de p53 tiene igual valor pronóstico.
 - Del 17 sin progresión de enfermedad no es indicación de tratamiento.
 - La delección 13q14 como única anomalía es de buen pronóstico, excepto que el clon supere el 70%, donde adquiere valor pronóstico desfavorable.

Valor pronóstico de las alteraciones genéticas

Pronóstico		
Favorable	Intermedio	Adverso
del 13q14 como única anomalía (clon $<70\%$)	Cariotipo y FISH normal	del 11q22
	Trisomía 12	del 17p13 (clon $>20\%$)
		Cariotipo complejo

- El estado mutacional de IGVH permite definir dos grupos de pacientes: IGVH mutado (M) ($<98\%$ de homología respecto de la línea germinal) asociado a buen pronóstico, y no mutado (NM) ($\geq 98\%$ de homología) relacionado a mal pronóstico (estadísticamente significativo en estadios Binet A). Los pacientes con LLC NM se asocian a una menor supervivencia global y un mayor riesgo de recaída después del tratamiento, incluyendo el trasplante de células hematopoyéticas.
- Biopsia ganglionar: en el caso de adenopatías que aumentaran rápidamente en un paciente con LLC conocida, para evaluar la posible transformación a un linfoma de alto grado (síndrome de Richter). En esta situación puede ser de utilidad el PET, para definir la adenopatía a biopsiar, teniendo en cuenta que las de mayor rédito diagnóstico, presentan SUV superiores a 10 UH.

- Deficiencia de vitamina D: se asoció con un menor tiempo de inicio del tratamiento y una tendencia hacia una menor supervivencia. Puede tener valor pronóstico independiente.

Estadificación

Son de uso común el sistema de **Rai** (Estados Unidos) y el de **Binet** (Europa). Debido a su amplio uso, el sistema de Rai-Sawitsky se describe en primer lugar, seguido por el de Binet.

Estadio RAI	Riesgo	
0	Bajo	Linfocitosis en la sangre y en la médula solamente
I	Intermedio	Linfocitosis con adenomegalia en cualquier sitio
II		Linfocitosis con esplenomegalia y/o hepatomegalia y/o adenomegalia.
III	Alto	Linfocitosis con anemia relacionada con la enfermedad (Hb<11g/dL)
IV		Linfocitosis con trombocitopenia (<100 x 10 ⁹ /L) relacionada con la enfermedad

Estadio Binet	
A	Hemoglobina>10 g/dL, plaquetas>100.000 µL, y menos de 3 áreas ganglionares afectadas*.
B	3 ó más áreas ganglionares afectadas* con hemoglobina y plaquetas como en A
C	Hemoglobina<10g/dL, plaquetas <100.000 µL o ambas cosas.

* Ganglios linfáticos de cabeza y cuello (sitios múltiples cuentan como un área), los ganglios linfáticos de la axila (bilateral cuenta como un área), los ganglios linfáticos inguinales (bilaterales cuentan como un área), esplenomegalia y hepatomegalia (un área cada uno).

Actualmente se desarrolló una clasificación que combina los estadios clínicos y variables biológicas que permite una mejor definición del pronóstico del paciente.

IPI

Variables a considerar		
del 17p13, o mutación p53		4 puntos
Estado mutacional IGVH β2 microglobulina	No mutada	2 puntos
	3.5 mg/dl	2 puntos
Estadio clínico	Binet B-C; RAI 3-4	1 punto
Edad	>65 años	1 punto

Grupo de riesgo	Puntaje	Sobrevida a 5 años (%)
Bajo	0-1	93.2
Intermedio	2-3	79.4
Alto	4-6	63.6
Muy alto	7-10	23.3

Tratamiento

Decisión de tratamiento

En el momento del diagnóstico la mayoría (2/3) de los pacientes con LLC no necesitan tratamiento. Lo requerirán ante la presencia de síntomas y/o la evidencia de progresión caracterizada por:

- Pérdida de peso de más del 10% en 6 meses.
- Fatiga, fiebre de más de 2 semanas no relacionada con otra condición y atribuible a la leucemia.
- Sudor nocturno durante más de 1 mes.
- Anemia y/o trombocitopenia por insuficiencia medular progresiva.
- Anemia y/o trombocitopenia autoinmunes que sean refractarias a tratamientos útiles en eventos inmunes (corticoides, inmunosupresores, anti CD20).

- Esplenomegalia progresiva o sintomática o más de 6 cm por debajo del reborde costal.
- Linfadenopatía > 10 cm o adenomegalia sintomática progresiva.
- Linfocitosis progresiva, un aumento >50% en 2 meses o un tiempo de duplicación <6 meses en pacientes con linfocitos > 30.000/ul.
- Transformación maligna (S. de Richter, L. prolinfocítica).
- No es indicación de tratamiento antileucémico, la hipogammaglobulinemia o la presencia de componente monoclonal, salvo la reposición de gammaglobulina intravenosa en infecciones recurrentes.

Los pacientes con Rai de riesgo bajo o Binet A, sólo requieren un seguimiento cada 3 meses el primer año y luego bianual. En múltiples estudios y meta-análisis, el inicio temprano de la quimioterapia no ha demostrado beneficio, y podría aumentar la morbilidad en la LLC. Sólo puede considerarse en ensayos clínicos. Los pacientes no mutados y/o con del 17p deben seguirse con mayor frecuencia ya que presentan alto riesgo de progresión.

El tratamiento de la LLC originalmente estuvo sólo dirigido a paliar los síntomas. El uso de regímenes combinados con mayor capacidad de erradicar células leucémicas, ha logrado que más del 50% de los pacientes alcancen remisión y que tengan una supervivencia libre de tratamiento >5 años. El objetivo actual de tratamiento es alcanzar respuesta clínica completa. Los pacientes con enfermedad mínima residual negativa presentan remisiones más prolongadas y una mayor tasa de supervivencia, sin embargo no está recomendado intensificar el tratamiento con el objetivo de alcanzar la EMR negativa.

La medición de esta última no está aún estandarizada, existen dos métodos analíticos:

A) Aso IgH –RQ PCR

B) Citometría de flujo. Sensibilidad 10^{-4} (0,01%)

Se recomienda el estudio de EMR en SP primero y, si resultara negativo, debería continuarse en MO.

Elección del tratamiento

Debe realizarse en base a los siguientes parámetros:

- del 17p13.
- Edad y estado funcional del paciente.
- Enfermedades concomitantes.
- Objetivo a alcanzar.
- Expectativas del paciente.

Al elegir el tratamiento debe tenerse en cuenta, no sólo la edad cronológica, sino la edad biológica; una manera de conocer las condiciones físicas del paciente, es con la escala CIRS (Cumulative Illness Rating Scale).

Hipervínculo: <http://eforms.moffitt.org/cirsgScore.aspx>

Los pacientes se clasifican de acuerdo a su estado funcional en:

- Pacientes con comorbilidades leves o sin ellas y una expectativa de vida normal, candidatos a tratamiento activo (aptos).
- Pacientes con algunas comorbilidades y con una expectativa de vida aceptable en los cuales las decisiones serán individualizadas (poco aptos).
- Pacientes débiles con comorbilidades severas y una expectativa de vida muy corta (no aptos) destinados a tratamientos paliativos pasivos (de soporte) o paliativos activos (drogas).

En la siguiente tabla se resume la evaluación que debe realizarse a cada paciente previo al inicio del tratamiento y definir si es apto para tratamiento intensivo.

Tipos de pacientes por estado psicofísico			
	Características	Descripción general	Objetivo
Apto	ECOG/PS: 0-2. Dep de creatinina \leq a 70, CIRS \leq a 6.	\leq 65 años sin comorbilidades	SLP-SG
Poco apto	ECOG/PS: 3-4. Dep de creatinina $<$ a 70, CIRS $>$ a 6.	$>$ 65 años con alguna comorbilidad.	Respuesta .SLP
Frágil	ECOG/PS: 3-4. Dep de creatinina $<$ 70 CIRS $>$ 6.	$>$ 65 años con varias comorbilidades o $>$ 75 años con alguna comorbilidad.	Calidad de vida.

Tratamiento de primera línea

A) LLC sin del(17p)

- Pacientes con buen estado funcional (aptos).
 1. Fludarabina, ciclofosfamida, rituximab (de elección), en pacientes menores de 65 años, con IGVH mutada.
 2. Bendamustina, anti CD20 de elección (obinutuzumab/rituximab /ofatumumab), en pacientes mayores de 65 años.
- Pacientes $>$ 65 - 70 años o con comorbilidades, no aptos para tolerar análogos de purina (tener en cuenta tipo de comorbilidades, objetivo terapéutico y eventos adversos)
 1. Clorambucilo y anti CD20.
 2. Ibrutinib monoterapia.
 3. Pulsos de metilprednisona con anti CD20.
 4. Tratamiento de soporte paliativo.

B) LLC con del(17p)

- Pacientes con buen estado funcional
 1. Ibrutinib
 2. Metilprednisolona en dosis altas más anti CD20.
 3. Alemtuzumab*con o sin dosis dexametasona.*(uso compasivo)
 4. Trasplante alogénico con intención curativa
- Pacientes con regular estado funcional
 1. Ibrutinib
 2. Metilprednisolona en dosis altas más anti CD20.
 4. Alemtuzumab*con o sin dosis dexametasona.*(uso compasivo)

Tratamiento de segunda línea

Se debe tener en cuenta la duración de la remisión (3 años), el tipo de tratamiento utilizado como primera línea, presencia de del 17p13 (repetir estudio FISH) y el estado funcional.

LLC sin del(17p)

Pacientes $<$ 65 años con buen estado funcional y recaída tardía ($>$ 3 años).

1. Considerar repetir el esquema de primera línea.
2. Fludarabina, ciclofosfamida, rituximab
3. Ibrutinib monoterapia
3. Bendamustina, rituximab

LLC con del (17p)

Pacientes < 65 años con buen estado funcional y recaída tardía (> 3 años)

1. Ibrutinib
2. Venetoclax
3. Trasplante alogénico médula ósea

Recaída temprana (< 3 años)

Pacientes <65 años con buen estado funcional

1. Ibrutinib
2. Venetoclax
3. Trasplante de médula ósea

Pacientes > 65 años con buen estado funcional

1. Ibrutinib
2. Venetoclax

Al utilizar venetoclax deben respetarse estrictamente las pautas de administración para evitar el síndrome de lisis tumoral. Para una revisión del tema consultar capítulo de LMA.

Grupo A Criterios de carga tumoral	Parámetro	Remisión completa	Remisión parcial	Enfermedad progresiva
	Linfadenopatía	Ninguna < 1,5 cm	↘ ≥ 50%	↗ ≥ 50%
	Hepatomegalia	Ausente	↘ ≥ 50%	↗ ≥ 50%
	Esplenomegalia	Ausente	↘ ≥ 50%	↗ ≥ 50%
	Médula ósea	Normocelular < 30% linfocitos, sin nódulos linfoides. Si es hipocelular: RC con insuficiente recuperación hematopoyética.	50% reducción del infiltrado o nódulos linfoides persistentes.	
	Linfocitos en sangre	< 4000/ul	↘ ≥ 50% del basal	↗ ≥ 50% del basal

Grupo B Criterios de función hematopoyética	Parámetro	Remisión completa	Remisión parcial	Enfermedad pro- gresiva
	Recuento de plaquetas	> 100000/μL	> 100000/μL ó ↗ ≥ 50% del basal	↘ ≥ 50% del basal
	Hemoglobina (sin EPO)	> 11g/dL	> 11g/dL ó ↗ ≥ 50% del basal	↘ ≥ 2 g/dL del basal
	Neutrófilos (sin G-CSF)	> 1500/ μL	> 1500/ μL ó ↗ ≥ 50% del basal	

Debe tenerse en cuenta en los pacientes que reciben ibrutinib e inhibidores de tirosina quinasa, la situación de linfocitosis inicial que producen estos medicamentos, que no significa progresión de la enfermedad y la definición de remisión parcial con linfocitosis.

Trasplante de médula ósea

La determinación de la elegibilidad de trasplante debe hacerse con base en una evaluación de riesgos y beneficios, así como con las necesidades y los deseos del paciente. Depende del tipo de trasplante (alogénico relacionado y no relacionado) y el régimen de acondicionamiento (mieloablativo y no mieloablativo). Son considerados elegibles para trasplante alogénico no mieloablativo si tienen < 65 años de edad, funcionalidad hepática, cardíaca y renal normales, y un buen estado funcional (ECOG 0 ó 1). Para el trasplante alogénico

mieloablativo, la elegibilidad es más restrictiva, ya que los pacientes deberían tener <55 años de edad. El autoTMO no es superior al tratamiento convencional en LLC.

*AloTMO es un tratamiento potencialmente curativo aún en pacientes con LLC de alto riesgo.

El aloTMO es más efectivo cuando se lo realiza precozmente antes de la quimio-resistencia y previo a otras toxicidades.

*Además del riesgo dado por la enfermedad, los riesgos asociados al paciente como edad y comorbilidades deben ser considerados al momento de la decisión del TMO. Se recomienda estudio de inmunofenotipo a familiares relacionados de pacientes en plan de aloTMO (probabilidad de linfocitosis monoclonal desconocida).

Complicaciones infecciosas de la LLC

Los pacientes tienen mayor predisposición a padecer enfermedades infecciosas por incompetencia inmunológica de linfocitos B, T, NK, neutropenia e hipogammaglobulinemia, y es la principal causa de mortalidad y morbilidad.

Profilaxis antibiótica/antiviral

No hay indicaciones estándar para la profilaxis antimicrobiana en pacientes con LLC, y en general las recomendaciones derivan de observaciones de los ensayos clínicos e informes anecdóticos.

Se recomienda profilaxis antibiótica y antiviral en regímenes con análogos de purinas y esteroides y/o alemtuzumab: para *Pneumocystis carinii* (PC)/*jirovecii* con sulfametoxazol-trimetoprima durante 1 año o el período que tenga linfocitopenia CD4 (<250/mm³).

De menor valor es la administración de aciclovir/valaciclovir en la profilaxis para herpes.

También se recomienda vigilar la reactivación del CMV (PCR ó pp65), en ese caso el alemtuzumab debe ser suspendido y reiniciarse cuando se vuelva indetectable.

Las estrategias profilácticas con ganciclovir/valganciclovir no han sido validadas. Los pacientes que reciben alemtuzumab tienen recomendación de usar tratamiento preventivo antiviral con aciclovir/valaciclovir para la reactivación de herpes simple/zoster.

El valganciclovir y el ganciclovir previenen mejor que el valaciclovir la reactivación de citomegalovirus en pacientes tratados con alemtuzumab.

Profilaxis con gammaglobulina

La presencia de hipogammaglobulinemia severa (<400 mg/dl) asociada a infecciones que requieran internación y antibióticos sistémicos, justifica el tratamiento de reemplazo con gammaglobulina polivalente 200 mg a 400 mg/kg mensuales o ajustar la dosis e intervalo para mantener >500 mg/dl de IgG.

Vacunaciones

Las vacunaciones antineumocócica cada 5 años y antigripal polivalente anual son recomendadas en LLC. Se contraindica el uso de vacunas con microorganismos atenuados virales y bacterianos. Los pacientes sometidos a esplenectomía se deben vacunar, por lo menos con 1 semana de antelación, contra Neumococo, *Haemophilus* y *Neisseria meningitidis*. Vacunación para Herpes Zoster en mayores de 50 años.

Serología para hepatitis cuando se haga tratamiento con anti CD20

Enfermedades autoinmunes asociadas

Son frecuentes la AHAI (anemia hemolítica autoinmune) y PTI (púrpura trombocitopénica inmune). La AHAI asociada a LLC puede ser “espontánea” o inducida por fármacos. En su evolución, más del 25% de los pacientes tienen prueba de Coombs directa positiva, pero sólo un número menor desarrolla AHAI. El descenso de Hb, aumento de LDH, reticulocitos y bilirrubina y la disminución de haptoglobina son elementos de diagnóstico. El tratamiento se basa en corticoides:

Prednisona (1 mg/kg/día vía oral) o metilprednisolona en casos severos (EV 1g) o IgG endovenosa (0,4 mg/kg/día por 5 días). En pacientes que no responden a corticoides las opciones son: rituximab, esplenectomía o tratamiento de la enfermedad.

Típicamente la AHAI inducida por fármacos puede ocurrir durante o después de la exposición a fludarabina (la asociación de fludarabina y ciclofosfamida pareciera disminuir el riesgo) y con menor frecuencia a otros fármacos, y puede ser grave. Se la relaciona a la disminución de los linfocitos T reguladores (TREGS) producida por las drogas antineoplásicas. Responde a los esteroides, pero sólo la mitad de los pacientes

permanecen en remisión cuando se suspende la inmunosupresión.

En cuanto al tratamiento de la PTI es el mismo que para los casos espontáneos, la mitad responde a la corticoterapia, IG EV y un número importante tiene además AHAI (síndrome de Evans). En recaídos y refractarios la esplenectomía y rituximab pueden ser efectivos.

Otros desórdenes más raros (< 1%), aplasia pura eritroide, granulocitopenia autoinmune, son tratados con ciclosporina A.

Transformación maligna

LLC en transformación prolinfocítica

La sufren una pequeña proporción de pacientes con LLC (incremento de prolinfocitos en SP entre 11%-54%) y debe distinguirse de la leucemia prolinfocítica B (entidad clínica que se caracteriza por un aumento mayor al 55% de prolinfocitos).

Síndrome de Richter (SR)

Es la transformación habitual de la LLC, se ve en el 3-10% de los casos y es un linfoma agresivo de células grandes B. Los síntomas comunes son la pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de masa muscular y el aumento de hepatoesplenomegalia y linfadenopatías asimétricas. Considerarlo cuando el incremento de la LDH supera las 1500UI/L sin otra causa que lo justifique.

El PET-TC puede ser utilizado para el diagnóstico precoz de SR. El SR puede estar relacionado con la transformación maligna del clon LLC o ser una segunda neoplasia. En los casos no relacionados a la LLC la variante más común es la centro-germinal y suelen responder a R-CHOP. En los casos relacionados a la LLC, suelen corresponder a la variante ABC y no responden a R-CHOP.

Si la transformación correspondiera a Hodgkin debe ser tratado como tal.

Medicina transfusional y hemaféresis

- Las transfusiones de hemoderivados deberán ser irradiadas y leucodeplecionadas, sobre todo en los pacientes que reciben o recibieron tratamiento con análogos de purinas.
- La hiperleucocitosis (> 300.000/uL) puede producir un síndrome de hiperviscosidad con alteración de la función del sistema nervioso central y/o insuficiencia respiratoria. No transfundir eritrocitos a menos que la Hb presente valores de riesgo para el paciente. Podrían ser necesarios la leucoaféresis, prednisona, uricosúricos y quimioterapia.

Esplenectomía

La esplenectomía puede realizarse en cualquier momento de la evolución de la enfermedad en pacientes con anemia y/o trombocitopenia refractarias. La esplenomegalia sintomática que persiste a pesar del tratamiento con quimio/inmunoterapia es otra de las indicaciones.

Se observan mejoras sustanciales en los valores de hemoglobina y plaquetas en hasta el 90% de los pacientes sometidos a esplenectomía. Se deben vacunar por lo menos con 1 semana de antelación contra Neumococo, Haemophilus y Neisseria meningitidis.

Radioterapia

La radioterapia debe ser considerada para pacientes en los que la quimio/inmunoterapia ha sido ineficaz o está contraindicada y puede proporcionar paliación eficaz en los casos con linfadenopatías o esplenomegalia voluminosas sintomática. Dosis bajas de radioterapia (200-600 cGy) pueden ser eficaces en esta situación y una dosis más alta (3000 cGy) se puede administrar en la transformación (S. de Richter).

Esquemas terapéuticos

Fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR)

Fludarabina: 25 mg/m²/día IV en bolo lento, días 2 a 4 1° ciclo; días 1 a 3 ciclos 2° a 6° ciclo; cada 4 semanas.

Ciclofosfamida: 250 mg/m² IV diluidos en 500 cc de D 5% a pasar en 30 minutos.

Días 2 a 4 1° ciclo; días 1 a 3 ciclos 2° a 6°; cada 4 semanas.

Rituximab: 1° ciclo: 375 mg/m², ciclos 2° a 6°: 500 mg/m² en infusión IV lenta, cada 4 semanas. Una hora antes 1gr de paracetamol y 30 mg de difenhidramina y 100 mg de metilprednisona.

Bactrim forte: (sulfametoxazol-trimetoprima 800-160 mg) cada 12 h dos días ala semana (profilaxis PC).

Bendamustina (más rituximab)

Bendamustine 90 mg/m² (en pacientes sin tratamiento previo) ó 70 mg/m² (en segunda línea): días 1 y 2 cada 28 días por 6 ciclos. Es recomendable en el primer ciclo reducir la dosis en un 20%.

Rituximab 375 mg/m² ciclo 1°, 500 mg/m² ciclos 2° a 6°, por 6 ciclos cada 28 días.

Ibrutinib 420 mg (tres cápsulas de 140mg) vía oral diaria, hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Clorambucil (CLB). R-clorambucil

CLB: 7-10 mg /m²/día por 7 días, cada 28 días. Se puede iniciar con 8 mg incrementando 1 mg por día (en cada ciclo). Se puede combinar con rituximab a dosis de 500 mg/m² IV cada 14 ó 28 días.

Ofatumumab más clorambucilo:

Ofatumumab: 300 mg EV D1, 1000 mg D8 ciclo 1, luego 1000 mg D1 de los ciclos 2-12 ó hasta mejor respuesta.

CLB: 10 mg/m² día VO x 7 días. Ciclos cada 28 días.

Obinutuzumab más clorambucilo:

Obinutuzumab: 100 mg D1, 900 mg D2, 1000 mg D8 y 15 del ciclo 1. Luego 1000 mg D1 ciclos 2-6 cada 28 días.

CLB: 0,5 mg/kg VO D1 y 15 de cada ciclo.

LLC. Primera línea de tratamiento 2016 M Halek (IBAM 2016)

Estadio	Aptitud física	del 17p/mut p53	Tratamiento
Binet A-B Rai 0-2 asintomático	Irrelevante	Irrelevante	Ninguno
Enfermedad activa/ Binet C/ Rai III-IV	Go-Go	No	FCR (BR en mayores de 65 años)
		Sí	Ibrutinib ,R idelalisib,TalSCP
	Slow go	No	Cl-obinutuzumab Cl ofatumumab Cl rituximab Ibrutinib
		Sí	Ibrutinib R-idelalisib HD rituximab Ofatumumab Alemtuzumab

LLC. Segunda línea de tratamiento M Halek (IBAM 2016)

Respuesta a tto de 1 línea	Aptitud física	El tto de elección depende de la presencia de comorbilidades
Refractariedad o progresión dentro de los 2 años	Go Go	Ibrutinib, venetoclax, idelalisib + R, lenalidomida (+ rituximab), alemtuzumab, FCR, BR, AloSCT (en 2 ó 3 línea)
	Slow Go	Ibrutinib, venetoclax, idelalisib + R, lenalidomida (+ rituximab), alemtuzumab, BR, ofatumumab, HD rituximab
Progresión luego de dos años	Todos	Repetir 1 línea, si del 17p o mut p53 usar nuevos inhibidores

Conclusión: puntos claves de actualización 2017 de las guías del iwCLL 2008

- Las clasificaciones de Rai y Binet se siguen utilizando
- Las indicaciones de tratamiento no cambian a pesar de los nuevos agentes.
- Factores pronósticos consolidados en numerosos estudios prospectivos:
 - ✓ Estado mutacional de IGVH
 - ✓ b2 microglobulina sérica
 - ✓ Del 17p/Mut P53
 - ✓ Cariotipo complejo
- El uso de scores es conveniente en estudios clínicos.
- Evaluación de Respuesta
 - Es posible bajo terapias continuas
 - Linfocitosis no es siempre signo de progresión
 - El valor de EMR como punto final es importante

Bibliografía

1. Mauro FR, Giammartini E, Gentile M et al. Clinical features and outcome of familial chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2006;91:1117-1120.
2. Oscier D, Dearden C, Erem E et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012;159:541-564.
3. The international CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia(CLL-IPI): a meta analysis of individual patient data. *The Lancet oncology*. May 13 2016 s1470-2046.
4. Bezares R, I L. L, M. S et al. Análisis del valor de la vitamina D como factor pronóstico en Leucemia linfática crónica. Posible implicancia terapéutica. *HEMATOLOGIA*. 2012;16:79-85.
5. Byrd J C, Brown J R, O'Brien S. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371:213-23.
6. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46:219-234.
7. Binet J, M L, G D et al. A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. *Cancer*. 1977;40:855-864.
8. Bottcher S, Ritgen M, Fischer K et al. Minimal Residual Disease Quantification Is an Independent Predictor of Progression-Free and Overall Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multivariate Analysis From the Randomized GCLLSG CLL8 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30:980-988.
9. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Clygny P et al. Rituximab Plus Fludarabine and Cyclophosphamide Prolongs Progression-Free Survival Compared With Fludarabine and Cyclophosphamide Alone in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:1756-1765.

10. Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine in Combination With Rituximab for Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30:3209-3216.
11. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *British Journal of Haematology*. 2012;159:67-77.
12. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA et al. Rituximab Plus Chlorambucil In Patients with CD20-Positive B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final Response Analysis of An Open-Label Phase II Study. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2010;116:697.
13. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. *Leukemia*. 2012.
14. Tam CS, Shanafelt TD, Wierda WG et al. De novo deletion 17p13.1 chronic lymphocytic leukemia shows significant clinical heterogeneity: the M. D. Anderson and Mayo Clinic experience. *Blood*. 2009; 114: 957-64.
15. Furman R R, Sharman J P, Coutre S E. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370:997-1007.
16. Dreger P, Corradini P, Kimby E et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2006;21:12-17.
17. Stilgenbauer S, Eichhorst B, MD, Schetelig J et al, Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. Volume 17, No. 6, p768–778, June 2016.
18. Young J-AH. Epidemiology and Management of Infectious Complications in Contemporary Management of Chronic Leukemias. *Infectious Disorders - Drug Targets (Formerly Current Drug Targets - Infectious Disorders)*. 2011;11:3-10.
19. Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, Moreno C, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *British Journal of Haematology*. 2011;154:14-22.
20. Rossi D, Cerri M, Capello D et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *British Journal of Haematology*. 2008;142:202-215.

Leucemia de células vellosas (LCV)



ÍNDICE

Definición y epidemiología. Clínica y diagnóstico. Morfología. Diagnósticos diferenciales. Inmunofenotipo. Histología del bazo. Patogenia. Origen de las células patológicas.	
LCV variante.....	421
Estudios moleculares. Tratamiento. Definición de respuesta.....	422
Papel del interferon . Esplenectomía.	423

Abreviaturas.

- LCV:** leucemia de células vellosas.
TRAP: fosfatasa ácida tartrato resistente.
PTI: púrpura trombocitopénica inmune.
AHAI: anemia hemolítica autoinmune.
BTK: tirosina quinasa de Bruton.

Leucemia de células vellosas (LCV)

Definición y epidemiología. Es una neoplasia linfoide infrecuente caracterizada por una acumulación de linfocitos B anormales, originalmente descrita como reticuloendoteliosis leucémica y su caracterización avanzó por Bertha Bouroncle en 1958. Su nombre común fue acuñado en 1966, y deriva de la apariencia microscópica “peluda” de las células B malignas. Constituye aproximadamente el 2% de todas las leucemias linfoides. La incidencia en Estados Unidos, en hombres y mujeres, es de 3/millón y 0,6/millón, respectivamente.

Clínica y diagnóstico. La anomalía más frecuente es la tricitopenia, que se asocia particularmente a monocitopenia. En algunas oportunidades el recuento de linfocitos puede ser elevado. El 80-90% de los pacientes presentan esplenomegalia, que puede ser masiva. La linfadenopatía periférica es poco frecuente (< 5% de los pacientes), pero pueden tener más frecuentemente linfadenopatía abdominal en la tomografía computada. Como antecedentes figuran infecciones, tendencia hemorrágica y síntomas constitucionales B. La edad mediana al diagnóstico es de 60 años, y no son infrecuentes los casos en menores de 40 años con iguales características clínicas y evolutivas. Ocasionalmente existe enfermedad extramedular/esplénica. Pueden ocurrir complicaciones esqueléticas como consecuencia de LCV, con una incidencia del 3%. Las lesiones líticas afectan generalmente el fémur proximal. Algunas afecciones autoinmunes como anemia hemolítica autoinmune, Sjögren y sarcoidosis son más frecuentes.

Morfología. En sangre o médula ósea se observan, células linfoides grandes (duplica el tamaño de un linfocito de LLC) con amplio citoplasma, con proyecciones similares a pelos aproximadamente en el 85% de los casos. Históricamente, el diagnóstico se confirmó mediante la tinción TRAP (fosfatasa ácida tartrato resistente). Como la aspiración de MO es efectiva sólo en el 10% (aspirado seco), la biopsia de MO se hace indispensable.

Diagnósticos diferenciales. Comprende varios tipos de anemia, incluyendo mieloptisis y anemia aplásica, síndrome mielodisplásico hipoplásico, leucemia linfocítica crónica atípica, leucemia prolinfocítica B y mielofibrosis idiopática.

Inmunofenotipo de sangre periférica/médula ósea y tejidos. Es posible confirmar el diagnóstico de LCV mediante la citometría de flujo con positividad para CD19, CD20, CD22, **CD11c**, **CD25**, **CD103**, **CD123** y FMC7; negatividad para CD5 y CD23 y fuerte expresión de las SmIg (κ o λ). Especialmente la positividad de al menos tres de los cuatro destacados se considera de alto valor diagnóstico. En la biopsia, la marcación es intensa para CD20 y el DBA44. Es posible usar anticuerpos anti TRAP. La anexina 1 es uno de los marcadores de tejidos más específicos.

Histología del bazo. Excepcionalmente es necesario efectuar una esplenectomía como método diagnóstico. La histología del bazo muestra infiltración de la pulpa roja con una interrupción de la arquitectura normal de cordones y sinusoides, acompañados por la atrofia de la pulpa blanca. Este patrón es casi único y no se ve en la mayoría de los otros síndromes linfoproliferativos de células B, en los que la pulpa blanca en general se expande.

Patogenia: La insuficiencia de la médula ósea es causada por la acumulación de células vellosas y la fibrosis reticulínica, así como por la producción de TNF-alfa. La esplenomegalia produce secuestro, marginación y destrucción.

Origen de las células patológicas. Tienen características inmunofenotípicas del linfocito B maduro, pero no está claro si provienen de un desarrollo anormal del mismo. La presencia de la mutación *BRAF V600E* en las células madre hematopoyéticas de los pacientes con LCV y sugieren además que las neoplasias malignas linfoides crónicas provienen de células hematopoyéticas aberrantes.

LCV-variante (LCV-v). La OMS separa a esta entidad, aproximadamente el 10% de los casos de LCV, que normalmente se considera una variante agresiva, de peor pronóstico, ya que es resistente a los tratamientos convencionales. Tiene algunas características similares al linfoma esplénico, y se presenta con linfocitosis

significativa. Morfológicamente son grandes linfocitos con nucléolos y con una distribución desigual de las vellosidades y con pronunciadas proyecciones. Presentan esplenomegalia, sin citopenias, ni monocitopenia. La médula ósea suele ser fácilmente aspirable por poca fibrosis reticulínica. La histología tanto de la médula ósea como del bazo es similar a la LCV. Pero en LCV-v las células patológicas no expresan de CD25 (receptor de IL-2, alfa) y baja intensidad de CD103, mientras que CD11c, CD20 y CD22 por lo general permanecen positivas con la persistencia de la restricción de la cadena liviana. Además, la anexina A1 se reportó negativa en 100% de los casos. No posee la mutación *BRAF* y además se ha identificado a la variante molecular VH4-34 por ser menos sensible a la quimioterapia. Actualmente, tiende a considerarse una enfermedad distinta de la LCV clásica.

Estudios moleculares. A nivel molecular, la LCV clásica (LCVc) se encuentra altamente asociada a la mutación *BRAF V600E*, considerada un evento genético primario fuertemente implicado en la patogénesis de la enfermedad, así como un muy buen marcador diagnóstico. Dicha mutación no se observa en los pacientes con LCV variante (LCV-v), relacionada a pronóstico adverso. A nivel pronóstico, resulta importante la detección del rearrreglo *IGHV4-34*, asociado a un curso clínico adverso y pobre respuesta al tratamiento. El mismo está presente con mayor frecuencia en las LCV-v, siendo de baja observación en la LCVc, y no se observa en los casos que tienen la mutación del gen *BRAF*.

Tratamiento. La mayoría de los pacientes requieren terapia para corregir las citopenias y los problemas asociados de anemia, infecciones y sangrado. Si el paciente está asintomático y las citopenias son mínimas, sin embargo, es razonable adoptar una conducta expectante. Pero como el riesgo de infección oportunista en pacientes con neutropenia y monocitopenia es alta, incluso en los pacientes asintomáticos, se aconseja iniciar el tratamiento temprano.

Las principales indicaciones para el tratamiento son:

- citopenias sintomáticas
- esplenomegalia dolorosa.

Primera recomendación terapéutica

Cladribina (hay varios esquemas con resultados similares pero se recomienda el destacado por su practicidad)

0,14 mg / kg en inyecciones SC durante 5 días consecutivos

0,12 mg / kg en infusión EV de 2 horas durante 5 días consecutivos

0,12 mg / kg en infusión EV semanal de 2 horas durante 6 semanas consecutivas

0,10 mg/kg en infusión EV continua durante 7 días consecutivos

Los pacientes tienen como consecuencia de la enfermedad y del tratamiento, una citopenia aún más marcada durante las 4 a 6 semanas post-inducción. Puede administrarse G-CSF (filgrastim) a 300 ug/día o día por medio hasta la resolución de la complicación infecciosa o de la neutropenia.

Definición de respuesta.

Después del tratamiento con cladribina se efectúa el estudio de respuesta con los siguientes criterios:

- remisión completa (RC): se define como la ausencia de células vellosas de sangre periférica y médula ósea junto con la resolución de organomegalia y citopenias. En la inmunohistoquímica no debe haber agrupación (≥ 3 células) CD20-positivo o DBA44-positivo.

- remisión parcial (RP): se define como una normalización de las citopenias, junto con una mejora mínima del 50% en ambos, organomegalia e infiltración de médula ósea, sin células vellosas circulantes.

Debido a las citopenias secundarias al tratamiento, se debe esperar 4 a 6 meses para evaluar respuesta/enfermedad residual.

La supervivencia libre de recaída en los pacientes que alcanzan una RC es significativamente mayor que en los que alcanzan sólo una RP. En éstos últimos se recomienda un segundo ciclo de cladribina.

Tratamiento de la enfermedad en recaída. En los pacientes con recaídas a más de 2 años se recomienda reutilizar el agente análogo de purina inicial (cladribine en nuestro medio). En las recaídas más cercanas al primer tratamiento se recomienda:

Rituximab 375 mg/m², 6 a 8 dosis semanales, produce más de 80% de respuestas globales y 60% RCs. La reiteración del tratamiento con rituximab ha producido buen número de respuestas. La combinación con análogos de purina ha sido reportada como superior (cerca 100%) pero probablemente más tóxica debido a inmunosupresión.

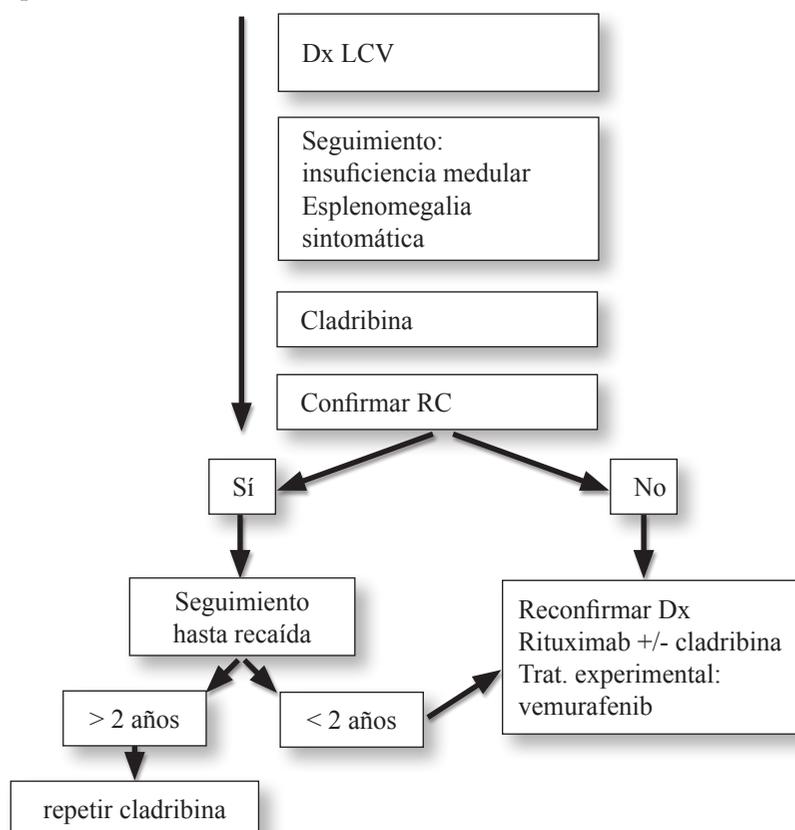
Papel de interferón alfa. Dados los resultados excelentes obtenidos con el tratamiento con análogos de la purina, el interferón rara vez se utiliza para tratar la LCV. Se limita en la actualidad a los pacientes que presentan pancitopenia grave y para las cuales exista una necesidad urgente de la recuperación del recuento de células más rápidamente. Dosis: 3 millones de unidades 3 veces por semana subcutáneo puede mejorar gradualmente los recuentos y facilitar el posterior uso de los los análogos de nucleósidos. No se recomienda como mantenimiento por los numerosos efectos secundarios que repercuten negativamente en la calidad de vida.

Esplenectomía. Su papel queda actualmente restringido a la persistencia sintomática del bazo después del tratamiento inicial y con control de la enfermedad en médula ósea y sangre periférica. Puede ser utilizada como tratamiento de las citopenias inmunes asociadas (PTI, AHAI).

Opciones terapéuticas experimentales para la leucemia de células vellosas en recaída/refractariedad.

El tratamiento puede ser difícil debido a la mala tolerancia de la quimioterapia, mayor riesgo de infecciones y eventualmente disminución de la respuesta a la quimioterapia. La identificación de mutaciones *BRAF V600E* y el papel de quinasa MEK y de la tirosina quinasa aberrante de Bruton (BTK) en la patogénesis de LCV han ayudado a desarrollar nuevas terapias específicas para estos pacientes. Actualmente, las estrategias terapéuticas más prometedoras para la HCL en recaída o refractario incluyen:

- inmunoconjugados recombinantes dirigidas a CD22: moxetumomab pasudotox
- inhibidores de BRAF: vemurafenib, dabrafenib
- inhibidores de MEK: trametinib
- inhibidores de quinasa Bruton: ibrutinib.



Algoritmo terapéutico. Adaptado de Grever M. How I treat hairy cell leukemia. Blood. 2010;115:21-28.

Bibliografía

1. Summers TA, Jaffe ES. Hairy cell leukemia diagnostic criteria and differential diagnosis. *Leuk Lymphoma*. 52:6-10, 2011 (suppl 2).
2. Else M, Ruchlemer R, Osuji N, Del Giudice I, Matutes E, Woodman A et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years. *Cancer*. 2005; 104 (11): 2442–8.
3. Rosenberg J, Burian C, Waalen J, Saven A. Clinical characteristics and long-term outcome of young hairy cell leukemia patients treated with cladribine: a single-institution series. *Blood*. 2014;123(2):177-183).
4. Matutes E, Wotherspoon A, Brito-Babapulle V, Catovsky D. The natural history and clinico-pathological features of the variant form of hairy cell leukemia. *Leukemia*. 2001; 15 (1): 184–6.
5. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Martelli M et al. BRAF Mutations in Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med*. 2011; 364 (24): 2305–2315.
6. Chung SS, Kim E, Park JH, Chung YR, Lito 4, Teruya-Feldstein J, Hu W, Beguelin W, Monette S, Duy C, Rampal R, Telis L, Patel M, Kim MK, Huberman K, Bouvier N, Berger MF, Melnick AM, Rosen N, Tallman MS, Park CY, Abdel-Wahab O. Hematopoietic stem cell origin of BRAF V600E mutations in hairy cell leukemia. *Sci Transl Med*. 2014 May 28;6(238):238ra71.
7. Xi L, Arons E, Navarro W et al: Both variant and IGHV4-34-expressing hairy cell leukemia lack the BRAF V600E mutation. *Blood*. 119:3330-3332, 2012.
8. Grever M. How I treat hairy cell leukemia. *Blood*. 2010;115:21-28.
9. Ravandi F, Jorgensen J, O'Brien S, Verstovsek S, Koller C, Faderl S et al. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia. *Blood*. 2006; 107 (12): 4658–62.
10. Jain P, OK CY, Konoplev S et al. Relapsed refractory *BRAF*-negative, *IGHV4-34*-positive variant of hairy cell leukemia: A distinct entity? *J Clin Oncol*. 2016; 34: e57-e60.

Leucemia prolinfocítica B



Nota: Los actuales coordinadores de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2015.

ÍNDICE

Definición y epidemiología. Clínica. Morfología. Inmunofenotipo.
Genética. Biología molecular. Pronóstico.....427

Definición y epidemiología

Neoplasia leucémica B compuesta por “prolinfocitos” que en realidad son linfocitos B maduros activados, típicamente con la participación de la sangre periférica, médula ósea y el bazo. Por definición, estos prolinfocitos comprenden más de 55 % de las células en la sangre y la médula ósea. Constituyen menos del 1% de las leucemias linfoides. Afecta a individuos mayores, con una edad media de presentación de entre 65 y 70 años. Los hombres y las mujeres parecen estar igualmente afectados. La mayoría de los pacientes tienen origen europeo (caucásico).

Clínica

Es frecuente la hiperleucocitosis (> 100 000/ul) y esplenomegalia masiva; la anemia y trombocitopenia están presentes en aproximadamente el 65 y el 35 por ciento, respectivamente. Los síntomas sistémicos B son comunes. La linfadenopatía periférica es infrecuente. Una pequeña proporción de los pacientes tienen una fase asintomática indolente con enfermedad progresiva franca en meses o años.

Morfología

El prolinfocito B duplica el tamaño de un linfocito de LLC, es de citoplasma redondeado, abundante y levemente basófilo, que debe superar el 55% en sangre periférica (por lo general superior al 90%). La cromatina nuclear es condensada, con un nucléolo central prominente. En las biopsias de MO, el infiltrado es intersticial y nodular con una distribución intertrabecular. En contraste con LLC, no se ven centros de proliferación.

Inmunofenotipo

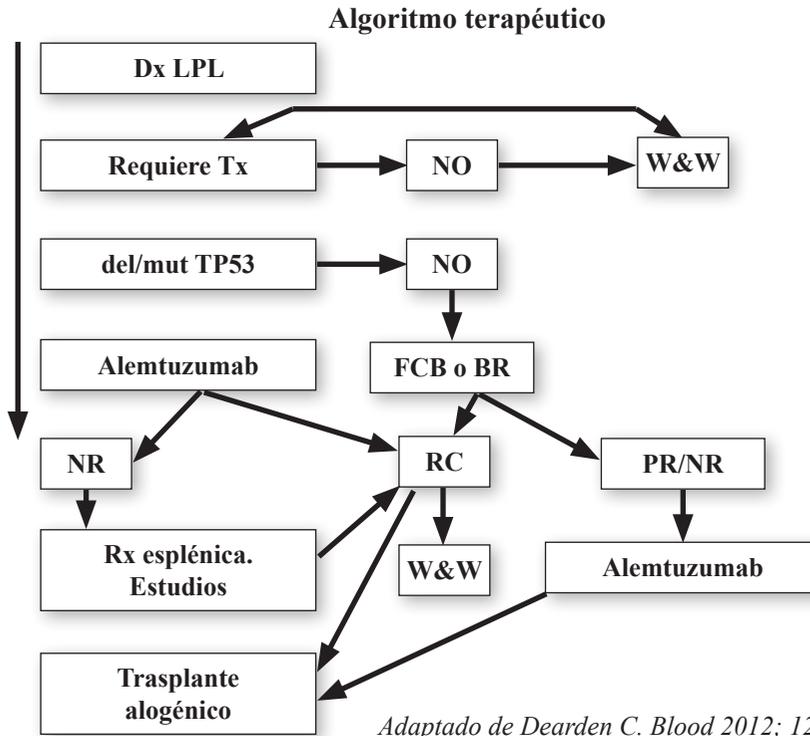
Las células expresan diversos antígenos pan-B con fuerte intensidad (CD20, CD22, CD24, CD79b, y FMC 7), y la inmunoglobulina de superficie (IgM o IgM / IgD) se detecta a niveles mucho más altos que en la LLC. La expresión de marcadores, tales como FMC7 y CD11c, sugiere que las células están en una etapa tardía de maduración. La mayoría de los casos son CD23- y CD5-, aunque hasta un 30% puede ser CD5+ y estos casos pueden ser difíciles de diferenciar de linfoma de la zona del manto en fase leucémica.

Genética

Son comunes los cariotipos complejos. Con FISH en interfase se han descrito del 13q14, del 17p y del 11q23, y la tri 12 es rara. Otras anomalías descritas incluyen 6q-, t(6;12) y anomalías estructurales de 1p y 1q.

Biología molecular: La mutación del gen TP53 es la más alta entre los tumores linfoides B (> 50% de los casos) y es probable que sea responsable de la frecuente resistencia a la terapia. Además una proporción de pacientes muestra aberraciones de MYC y adicionalmente t(8;14). Aproximadamente la mitad tienen el gen IgVh no mutado, con uso de V3-23 y V4-34 en un tercio de los casos y diferente de la de LLC. La mayoría de los TP53 casos son IgVh no mutados.

Pronóstico: Se la considera de mal pronóstico, con datos históricos que sugieren una mediana de SG de aproximadamente 3 años. El único claro marcador de mal pronóstico es la anomalía TP53, y se utiliza para recomendaciones terapéuticas.



Bibliografía

1. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2008; 19:379.
2. Galton DA, Goldman JM, Wiltshaw E, et al. Prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1974; 27:7.
3. Del Giudice I, Davis Z, Matutes E, et al. IgVH genes mutation and usage, ZAP-70 and CD38 expression provide new insights on B-cell prolymphocytic leukemia (B-PLL). *Leukemia* 2006; 20:1231.
4. Lens D, De Schouwer PJ, Hamoudi RA, et al. p53 abnormalities in B-cell prolymphocytic leukemia. *Blood* 1997; 89:2015.
5. Del Giudice I, Osuji N, Dexter T, et al. B-cell prolymphocytic leukemia and chronic lymphocytic leukemia have distinctive gene expression signatures. *Leukemia* 2009; 23:2160.
6. Flatley E, Chen AI, Zhao X, Jaffe ES et al, Aberrations of MYC are a common event in B-cell prolymphocytic leukemia. *Am J ClinPathol.* 2014 Sep;142(3):347-54.
7. Shvidel L, Shtalrid M, Bassous L, et al. B-cell prolymphocytic leukemia: a survey of 35 patients emphasizing heterogeneity, prognostic factors and evidence for a group with an indolent course. *Leuk Lymphoma* 1999; 33:169.
8. Dearden C. How I treat prolymphocytic leukemia. *Blood* 2012; 120 (3)538-541
9. McCune SL, Gockerman JP, Moore JO, et al. Alemtuzumab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2002; 43:1007.
10. Oscier DG, Catovsky D, Errington RD, et al. Splenic irradiation in B-prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1981; 48:577.
11. Kalaycio ME, Kukreja M, Woolfrey AE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for prolymphocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(4):543-547.
12. Castagna L, Sarina B, Todisco E, et al. Allogeneic peripheral stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimen in refractory primary B-cell prolymphocytic leukemia: a long-term follow-up. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35:1225.