

Jueves, 15 de Junio de 2023

Hospital Universitario
General de Villalba

 Gerencia Asistencial
de Atención Primaria

II Jornada de Hematología-Atención Primaria
“Hematología sin miedo”

**Tengo un paciente con linfocitosis por
Leucemia Linfática Crónica
¿Qué hago?**

Elena González Arias

Médico Adjunto Servicio de Hematología
Hospital Universitario General de Villalba

Índice

ATENCIÓN PRIMARIA

- Linfocitosis
- Estudio inicial
- Criterios de derivación a hematología

HEMATOLOGÍA

- Definición, epidemiología y etiopatogenia
- Diagnóstico
- Clínica
- Pronóstico
- Tratamiento

ATENCIÓN PRIMARIA

- Implicaciones clínicas del diagnóstico de LLC
- Criterios de alarma
- Aspectos relevantes sobre el tratamiento

ATENCIÓN PRIMARIA

- Linfocitosis
- Estudio inicial
- Criterios de derivación a hematología

HEMATOLOGÍA

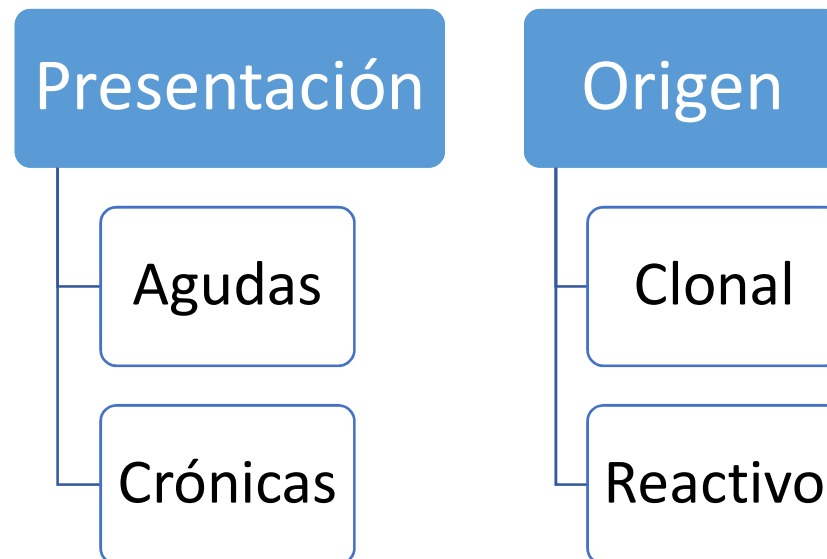
- Definición, epidemiología y etiopatogenia
- Diagnóstico
- Clínica
- Pronóstico
- Tratamiento

ATENCIÓN PRIMARIA

- Implicaciones clínicas del diagnóstico de LLC
- Criterios de alarma
- Aspectos relevantes sobre el tratamiento

Linfocitosis

- Recuento **absoluto** de linfocitos $>5 \times 10^3/\mu\text{l}$ en adultos (NO fijarse en el valor porcentual)
- Clasificación:



Linfocitosis

Presentación

➤ Agudas:

- Infecciones: Síndromes mononucleósidos (CMV, VEB), HVH6, hepatitis, zóster, VIH, Mycoplasma...
- Linfocitosis de estrés: ICC, IAM, shock séptico, traumatismo, reacción hipersensibilidad, crisis epiléptica, cirugía mayor...
- Farmacológica: penicilinas, hidantoínas
- Tumoral: Leucemia linfoblástica

➤ Crónicas:

- Infecciones bacterianas crónicas: Tuberculosis, brucelosis, sífilis...
- Enfermedades autoinmunes
- Inflamación crónica
- Tabaquismo
- Tumoral: Síndromes linfoproliferativos (LLC)

Linfocitosis

Origen

- **Clonal:** Linfocitos idénticos, generalmente por alteración de la célula progenitora hematopoyética
 - Linfocitosis monoclonales
 - Síndromes linfoproliferativos

- **Reactivo (policlonal):** Respuesta del sistema inmune ante una estímulo
 - Infecciones
 - Inflamación
 - Enfermedades autoinmunes
 - Tabaquismo

Estudio del paciente con linfocitosis

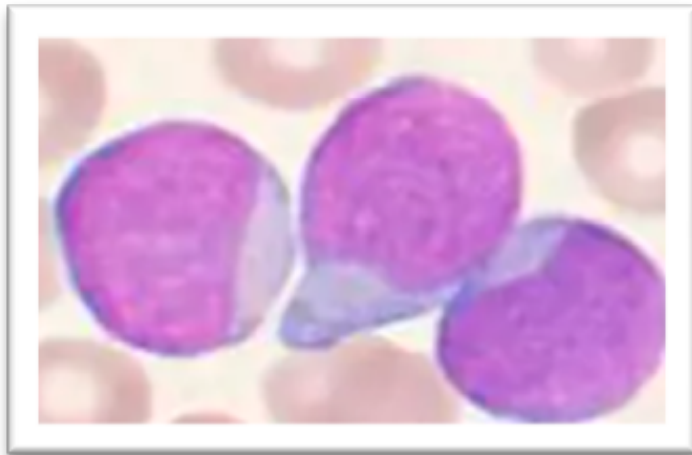
- Anamnesis completa
- Exploración física: adenopatías y megalias
- Analítica de **confirmación** tras un tiempo razonable para ver **evolución**

❖ Estudios complementarios

- Serologías
- Autoinmunidad
- Parámetros de infección / Inflamación
- Función hepática
- Prueba de imagen
- Morfología de sangre periférica (**frotis**)

Estudio del paciente con linfocitosis

❖ Interpretación del frotis



Linfocitos inmaduros o de aspecto **blástico**

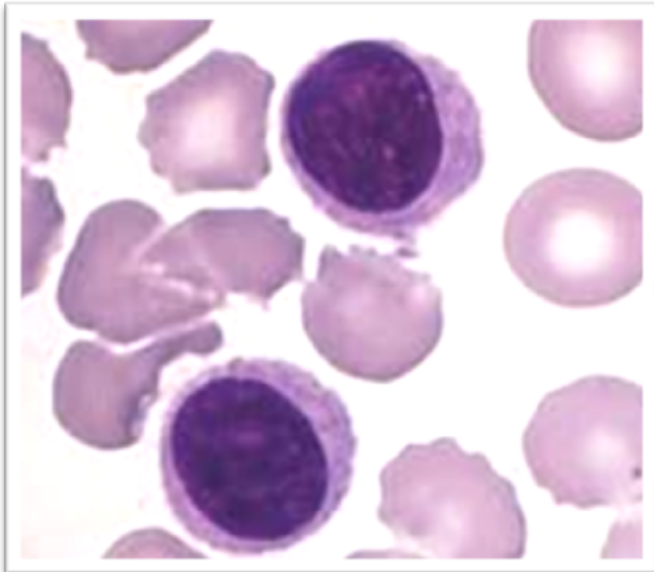


- Leucemia linfoblástica
- Linfoma de alto grado con expresión periférica

- El paciente requiere valoración urgente por el servicio de Hematología

Estudio del paciente con linfocitosis

❖ Interpretación del frotis



Linfocitos maduros y de morfología **variada**

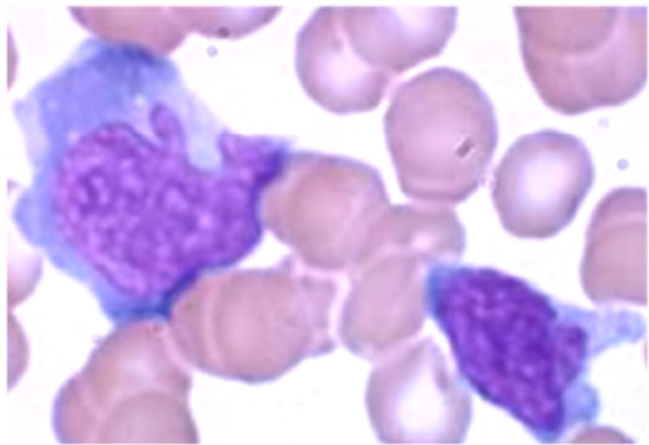


➤ Linfocitosis reactiva

- Sin sospecha de patología hematológica

Estudio del paciente con linfocitosis

❖ Interpretación del frotis



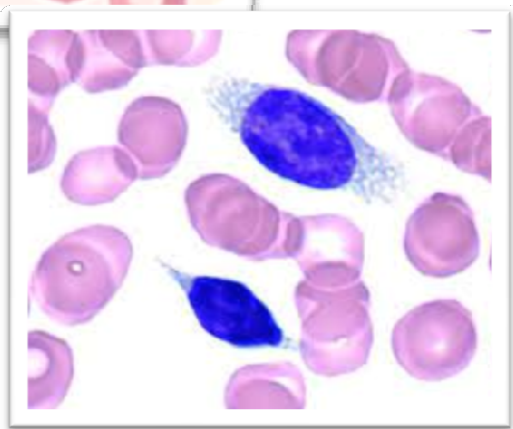
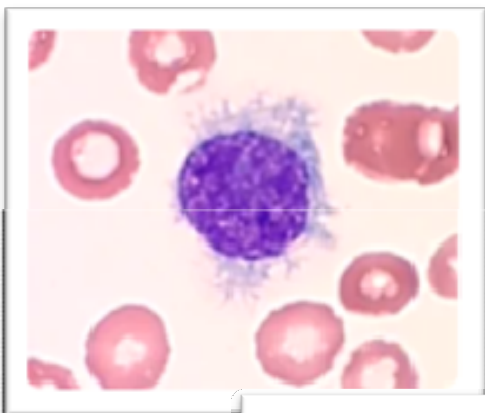
Linfocitos maduros, de talla grande, citoplasma basófilo y aspecto **activado**



➤ Mononucleosis infecciosa

Estudio del paciente con linfocitosis

❖ Interpretación del frotis



Linfocitos maduros con **vellosidades** en el citoplasma

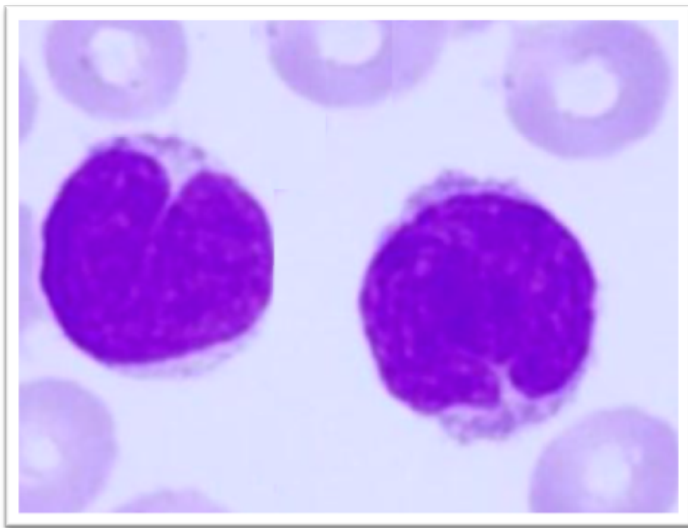


- Tricoleucemia
- Linfoma marginal esplénico

- Ambos son síndromes linfoproliferativos de bajo grado

Estudio del paciente con linfocitosis

❖ Interpretación del frotis



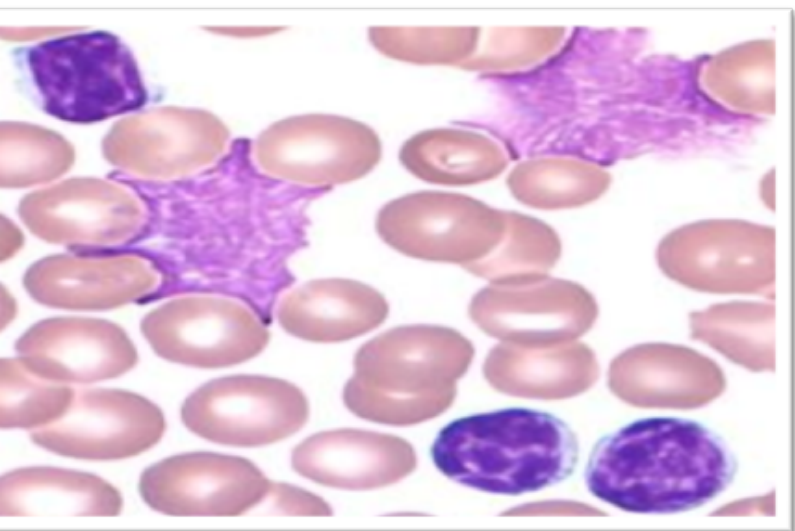
Linfocitos maduros con núcleo **hendido**



➤ Linfoma folicular

Estudio del paciente con linfocitosis

❖ Interpretación del frotis



Linfocitos maduros con citoplasma escaso
Núcleo con cromatina densa, en **grumos**, en
“**caparazón de tortuga**” o “**rueda de carro**”
Presencia de manchas o **Sombras de Gümprich**
(Fragilidad celular)



➤ Leucemia linfática crónica

Estudio del paciente con linfocitosis

❖ Criterios de derivación a hematología:

➤ Linfocitosis absoluta $>5 \times 10^3/\mu\text{l}$:

1. Mantenido en el tiempo o con aumento progresivo y sin causa conocida
2. Asociada a cuadro constitucional o síntomas B (fiebre vespertina persistente sin focalidad infecciosa, pérdida de peso, sudoración nocturna)
3. Asociada a cuadro adenopático o esplenomegalia tras descartar origen infeccioso
4. Asociada a otras alteraciones del hemograma: anemia, trombopenia, neutropenia...
5. Descripción patológica en el frotis de sangre periférica

ATENCIÓN PRIMARIA

- Linfocitosis
- Estudio inicial
- Criterios de derivación a hematología

HEMATOLOGÍA

- Definición, epidemiología y etiopatogenia
- Diagnóstico
- Clínica
- Pronóstico
- Tratamiento

ATENCIÓN PRIMARIA

- Implicaciones clínicas del diagnóstico de LLC
- Criterios de alarma
- Aspectos relevantes sobre el tratamiento

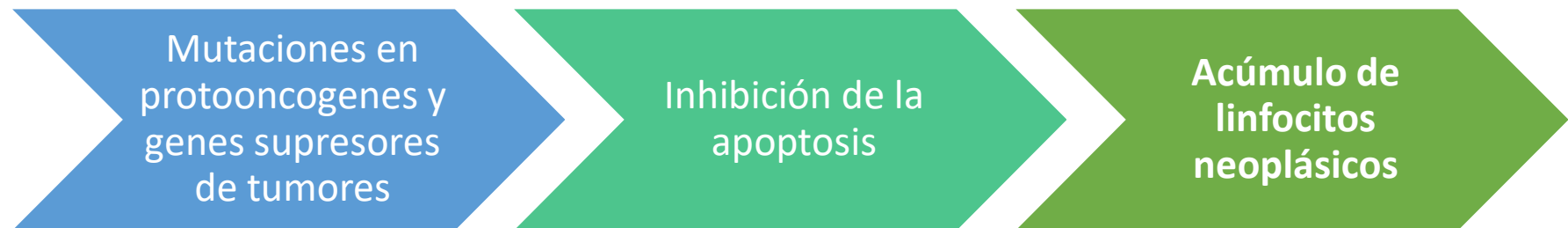
Definición y epidemiología

❖ Leucemia Linfática Crónica (LLC):

- Expansión **neoplásica** de un **clon** de linfocitos **B** inmunológicamente **incompetente**, que ocasiona una acumulación de linfocitos B maduros en la sangre periférica, en la médula ósea, en el bazo y en los ganglios linfáticos
- Es el tipo más frecuente de leucemia en Occidente (30% del total)
- Incidencia de 4-5 casos por cada 100.000 habitantes/ año.
- Mediana de edad al diagnóstico: 72 años (>70% de los pacientes son mayores de 65 años)
- Más frecuente en varones (proporción 2:1) y en sujetos de raza blanca

Etiopatogenia

- Etiología desconocida
- No es hereditaria
- Existe un claro componente genético

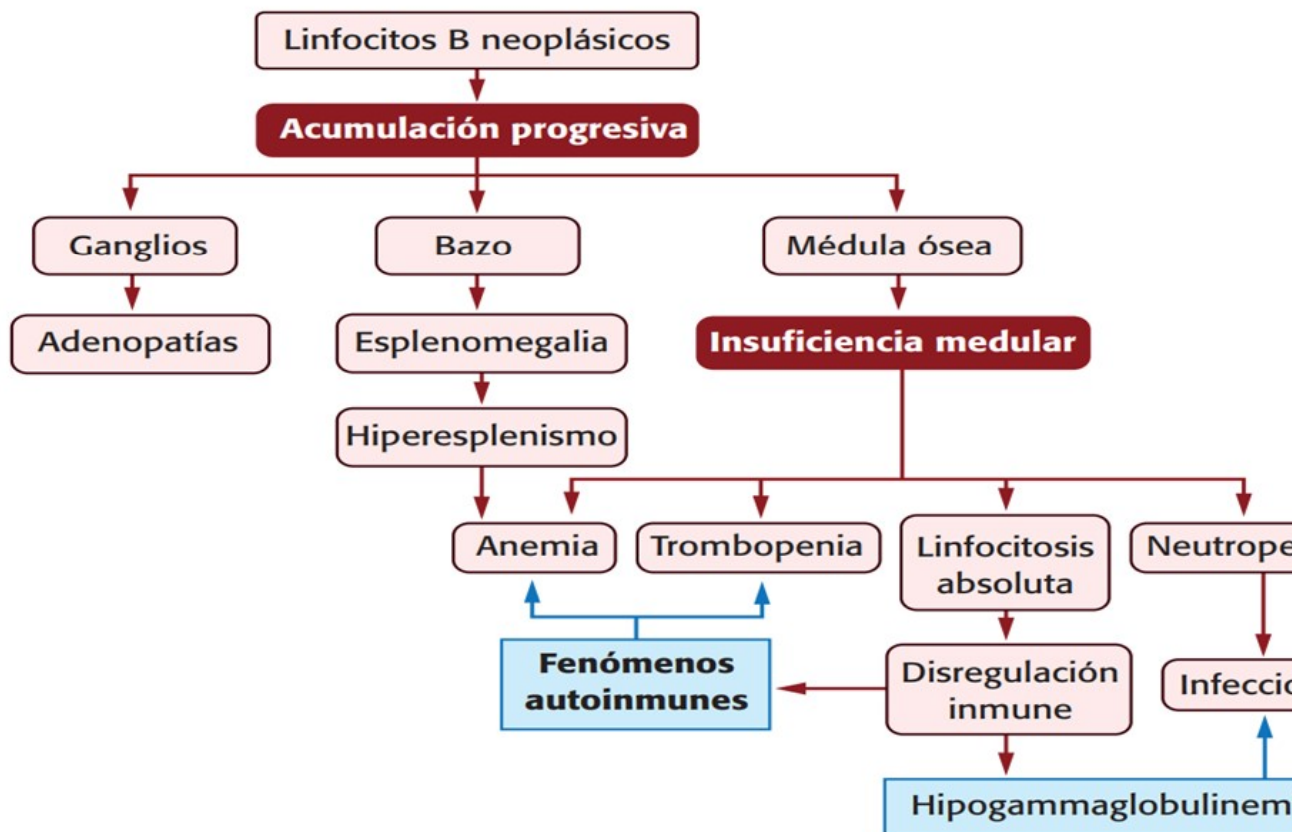


Diagnóstico

- No requiere la realización de un estudio medular ni de biopsia ganglionar
- Prueba de imagen como estudio basal (TAC)
- El estudio inmunofenotípico de la sangre periférica es suficiente para establecer un diagnóstico de certeza.
- LLC: linfocitosis **B monoclonal** persistente **superior a** $>5 \times 10^3/\mu\text{l}$, caracterizados por un perfil inmunofenotípico particular: **CD19+**, **CD5+**, **CD23+**, con expresión **débil de CD20**, **CD22**, **FMC7** y de restricción de Inmunoglobulinas (cadenas ligeras) en superficie
 - **Linfoma linfocítico de célula pequeña**: misma entidad, pero con predominio de afectación ganglionar y poca o ninguna expresión en sangre periférica
 - **Linfocitosis B monoclonal**: población monoclonal con inmunofenotipo de LLC, sin cumplir el criterio numérico de $>5 \times 10^3/\mu\text{l}$ linfocitos monoclonales y sin adenopatías ni megalias

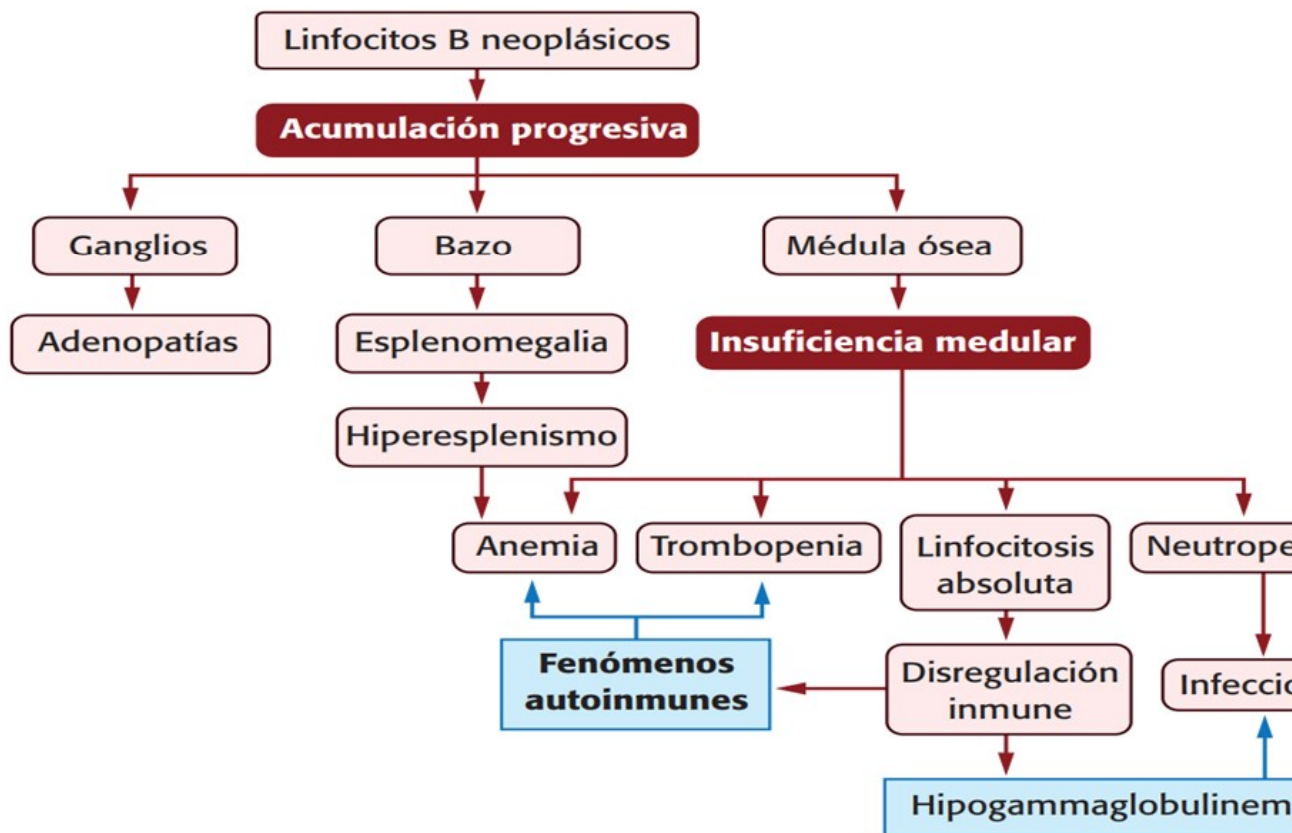
Clínica

- Inicio lento e insidioso
- En >75% es un hallazgo accidental en paciente asintomático
- La aparición de signos y síntomas está relacionada con la infiltración de los tejidos linfoides, la médula ósea y la alteración de la inmunidad



Clínica

- Adenopatías múltiples no dolorosas
- Esplenomegalia: plenitud postprandial
- Insuficiencia medular: anemia, astenia, debilidad
- Hipogammaglobulinemia y neutropenia: infecciones de repetición (tracto respiratorio)
- Disregulación inmune (AutoAc): AHAI (10-25%) y trombopenia inmune(1-2%)
- Síntomas B
- Infiltración extraganglionar
- Hiperleucocitosis extrema excepcional



Pronóstico

- Curso clínico muy variado
- Supervivencia a los 5 años >80%
- Principal causa de muerte: infecciones
- Transformación histológica: 10% a leucemia prolinfocítica; 3-5% a linfoma de alto grado (Sme Richter)
- Identificar los factores pronósticos es fundamental para el enfoque terapéutico.

Pronóstico

❖ Sistemas de estadiaje clásicos

- Reflejan la masa tumoral
- No predicen la evolución de la enfermedad ni la respuesta al tratamiento

Clasificación de Rai	Supervivencia
Estadios	(años)
0. Linfocitosis en sangre periférica y médula ósea	17
I. Linfocitosis + adenopatías	8
II. Linfocitosis + esplenomegalia y/o hepatomegalia	6
III. Linfocitosis + anemia (Hb < 11 g/dl)	3
IV. Linfocitosis + trombocitopenia (< 100 × 10 ⁹ /l)	3

bajo riesgo (estadio 0), riesgo intermedio (estadios I y II) y alto riesgo (estadios III y IV)

Clasificación de Binet	Supervivencia
Estadios	(años)
A. Linfocitosis con afectación ≤ 2 áreas linfoides*	15
B. Linfocitosis con afectación ≥ 3 áreas linfoides*	7
C. Anemia (Hb < 10 g/dl) o trombocitopenia (< 100 × 10 ⁹ /l)	3

cinco áreas linfoides: cervical, axilar, inguinal (unilateral o bilateral), hígado y bazo

Pronóstico

❖ Factores pronósticos clínicos, biológicos y moleculares

Factor pronóstico favorable	Factor pronóstico adverso
Estadio limitado (0, A)	Estadio avanzado (III-IV, C)
Sexo femenino	Sexo masculino
Infiltración medular no difusa	Infiltración medular difusa
Tiempo de duplicación > 12 meses	Tiempo de duplicación < 12 meses
Beta ₂ -microglobulina y timidina-cinasa normales	Beta ₂ -microglobulina y timidina-cinasa elevadas
del(13q), cariotipo normal	del(17p), del(11q), cariotipo complejo
Gen <i>IGHV</i> mutado	Gen <i>IGHV</i> no mutado
Expresión de CD38 baja	Expresión de CD38 alta
Expresión de ZAP70 baja	Expresión de ZAP70 alta
Mutación de <i>MYD88</i>	Mutación de <i>TP53</i> , <i>NOTCH1</i> , <i>SF3B1</i> , <i>ATM</i> o <i>BIRC3</i>

IGHV: gen que codifica las regiones variables de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas.

Pronóstico

❖ Índice pronóstico internacional (CLL-IPI)

	Adverse Factor	Grade
Age	>65 years	1
Clinical Stage	Rai I-IV or Binet B-C	1
β_2 -microglobulin level	>3.5 mg/L	2
<i>IGHV</i> mutation status	Unmutated (>98% homology with germline)	2
Del(17p) and/or <i>TP53</i> mutation	Present	4

Risk	Score	5-year Overall Survival (p<0.001 for all)
Low	0-1	93%
Intermediate	2-3	79%
High	4-6	63%
Very High	7-10	23%

Tratamiento

- Con excepción del trasplante alogénico (poco aplicable) **NO** se dispone de tratamiento curativo
- Objetivo del tratamiento:
 - Aumentar la supervivencia global y libre de progresión
 - Conseguir la mejor calidad de vida con la menor toxicidad posible
- Norma general: **abstención terapéutica** hasta que la enfermedad muestre signos de progresión
- Necesidad de tratamiento muy heterogénea
 - 1/3 Necesitarán tratamiento al diagnóstico
 - 1/3 Requerirán tratamiento a lo largo de la evolución
 - 1/3 Nunca precisará tratamiento

Tratamiento

❖ Indicadores de progresión y necesidad de tratamiento

1. Insuficiencia medular progresiva: anemia (<10 g/dl) y/o trombopenia (<100 x10³/μl)
2. Esplenomegalia masiva (>6cm bajo reborde costal) o sintomática
3. Adenopatías de gran tamaño (>10 cm) o sintomáticas.
4. Duplicación linfocitaria en <6 meses o incremento >50% en 2 meses (Sólo si >30 x10³/μl linfocitos)
5. Anemia y/o trombopenia autoinmune resistente a tratamiento estándar.
6. Síntomas constitucionales relacionados con la enfermedad:
 - a. Pérdida de peso de más del 10% en 6 meses
 - b. Fatiga significativa (ECOG =2, incapacidad para trabajar o realizar actividades normales)
 - c. Fiebre ≥38° C durante 2 o más semanas sin infección intercurrente
 - d. Sudoración nocturna > 1 mes

Tratamiento

❖ Principales fármacos disponibles

➤ Citostáticos:

- Fludarabina, Ciclofosfamida, Bendamustina, Clorambucilo...

➤ Anticuerpos monoclonales:

- Anti CD20: **Rituximab**, **Obinutuzumab**, Ofatumumab
- Anti CD52: Alemtuzumab

➤ Inhibidor de la Fosfoinositol 3 quinasa

- Idelalisib

➤ Inhibidores del BCL2:

- **Venetoclax** (Venclyxto®)

➤ Inhibidores de la tirosina-quinasa de bruton (BTK):

- **Ibrutinib** (Imbruvica®)
- **Acalabrutinib** (Calquence®)
- **Zanubrutinib** (Brukinsa®)

Tratamiento

❖ Elección del tratamiento

En función de la edad, las comorbilidades y las alteraciones moleculares

- Citostáticos +/- Ac anti CD20 → Pacientes jóvenes, sin comorbilidades y sin alteraciones moleculares de mal pronóstico
- Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton +/- Ac anti CD20 → Presencia de alteraciones moleculares de mal pronóstico (IGHV no mutado, Del 17p, Mutación PP53)
- Inhibidores de BCL2 +/- Ac anti CD20 → Pacientes sin alteraciones moleculares de mal pronóstico

ATENCIÓN PRIMARIA

- Linfocitosis
- Estudio inicial
- Criterios de derivación a hematología

HEMATOLOGÍA

- Definición, epidemiología y etiopatogenia
- Diagnóstico
- Clínica
- Pronóstico
- Tratamiento

ATENCIÓN PRIMARIA

- Implicaciones clínicas del diagnóstico de LLC
- Criterios de alarma
- Aspectos relevantes sobre el tratamiento

Implicaciones clínicas del diagnóstico de LLC

- Patología crónica sin tratamiento curativo
 - Control clínico y analítico continuado: cada 6 meses en estadios Rai/Binet iniciales, más estrecho en estadios avanzados
 - No precisan pruebas de imagen seriadas: sólo ante sospecha de progresión
 - Sólo se realiza estudio medular cuando precisan tratamiento
- Deficiencia inmune adquirida:
 - Mayor predisposición a infecciones (Incluso sin tratamiento activo) : linfocitos B inmunológicamente incompetentes (déficit de expresión del CD40L que altera la interacción con los linfocitos T)
 - Tratamiento precoz de las infecciones
 - Hipogammaglobulinemia + infecciones de repetición: Inmunoglobulinas sustitutivas
 - Calendario vacunal:
 - Evitar vacunas con virus vivos.
 - Vacunación frente al virus de gripe y frente al neumococo. Vacuna frente al coronavirus

Criterios de alarma



Criterios que NO son de alarma

- Hipogammaglobulinemia asintomática
- Componente monoclonal IgM asociado
- Aparición de adenopatías de crecimiento lento
- Linfocitosis absoluta elevada
 - No es criterio de tratamiento, ni siquiera con valores de linfocitos $>100 \times 10^3/\mu\text{l}$
- Marcadores de mal pronóstico
 - No implica adelantar el tratamiento, aunque orientan en la elección del mismo

Aspectos relevantes sobre el tratamiento

- Anticuerpos monoclonales (Rituximab , Obinutuzumab...)
 - Despistaje de **hepatitis B** pasada: profilaxis con entecavir o tenofovir hasta 6-12 meses tras finalizar el tratamiento
 - Despistaje de tuberculosis latente: profilaxis con Isoniacida durante 6-9 meses

- Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib)
 - Pueden causar **linfocitosis** inicial, generalmente asintomática
 - Efecto “**antiagregante-like**”: aparición de hematomas. Es necesario suspenderlos 3 días antes de un procedimiento invasivo
 - Evitar asociarlos con fármacos anti-vitamina K

Aspectos relevantes sobre el tratamiento

➤ ACALABRUTINIB:

- **Contraindicado** el uso concomitante con **Inhibidores de la bomba de protones** (Omeprazol, pantoprazol...)
- Administrar el fármaco 2 horas antes o 10 horas después de la toma de Inhibidores de los receptores H2 (Famotidina...)
- Separarlo al menos dos horas de fármacos antiácidos (Amalgato...)

Jueves, 15 de Junio de 2023

Hospital Universitario
General de Villalba

 Gerencia Asistencial
de Atención Primaria

II Jornada de Hematología-Atención Primaria “Hematología sin miedo”

**Tengo un paciente con linfocitosis por Leucemia
Linfática Crónica
¿Qué hago?**

GRACIAS POR SU ATENCIÓN

Elena González Arias

Médico Adjunto Servicio de Hematología
Hospital Universitario General de Villalba