



Leucemia linfática crónica B. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento

B chronic lymphocytic leukemia. Diagnosis, prognosis and treatment

Paloma García Martín, José Manuel Puerta Puerta, Manuel Jurado Chacón
UGC Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfática crónica (LLC) es la leucemia en adultos más frecuente vista en la consulta de hematología. Se considera una proliferación clonal de linfocitos morfológicamente maduros, de estirpe B y funcionalidad comprometida. Su incidencia es de 4 nuevos casos por 100.000 habitantes/año, aumentando significativamente con la edad. La mediana de edad al diagnóstico está en torno a los 70 años de forma que casi el 70% de los pacientes con LLC son mayores de 65 años; menos del 2% son menores de 45 años; un 9,1%, entre 45 y 54 años; 19,3%, entre 55 y 64 años; 26,5%, entre 65 y 74; 30,0%, entre 75 y 84; y 13,2%, ≥ 85 años de edad. La enfermedad es más prevalente en varones (1,5:1) y en raza blanca.

ETIOLOGÍA Y CLÍNICA

La etiología de la enfermedad es desconocida aunque hasta en un 5% de los casos se ha observado historia familiar de LLC u otros síndromes linfoproliferativos, siendo la edad de presentación más temprana en estos casos. El curso clínico es extremadamente heterogéneo ya que algunos pacientes viven durante décadas sin necesidad de tratamiento para su enfermedad, mientras que otros tienen un curso clínico rápidamente agresivo. Al diagnóstico, más de un 80% de los pacientes están asintomáticos y la linfocitosis se detecta en un análisis realizado de forma rutinaria por otra causa. La sintomatología que puede acompañar a la patología es inespecífica siendo lo más frecuente un cuadro asténico y síntomas B (fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$, pérdida de peso $\geq 10\%$ en 6 meses, sudoración nocturna). Otros signos asociados son anemia o plaquetopenia. En el estudio de las citopenias ha de diferenciarse entre causa infiltrativa por invasión medular o por fenómenos autoinmunes porque tendrán implicaciones pronósticas diferentes. Las complicaciones más frecuentes y que van a condicionar la calidad de vida y motivar los múltiples ingresos hospitalarios de los pacientes con LLC son las infecciones, principalmente las respiratorias y urinarias provocadas por bacterias encapsuladas (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*), virus (VHS, CMV, VEB, VVZ) y agentes oportunistas (*P. jirovecii*). Las segundas neoplasias pueden ir asociadas a esta entidad aumentando el riesgo de forma significativa en piel, tracto digestivo y pulmón.

DIAGNÓSTICO

No es estrictamente necesario para el diagnóstico de la LLC-B, aunque sí recomendable, el estudio medular en estos pacientes ya que el diagnóstico puede realizarse en sangre periférica mediante un estudio morfológico e inmunofenotípico compatible con síndrome linfoproliferativo crónico. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud considera LLC y linfoma linfocítico de células pequeñas como diferentes manifestaciones clínicas de la misma entidad. Se diagnostica de linfoma linfocítico cuando la enfermedad infiltra ganglios linfáticos (5% de los casos). Las células de la LLC son linfocitos B redondos, pequeños, monomórficos, $> 5 \times 10^9/\text{L}$ en sangre periférica durante más de 3 meses, clonales y con fenotipo CD5+, CD19+, CD20+ débil, inmunoglobulina de superficie monoclonal débil (κ o λ) y CD23+. La expresión de CD38 es variable y tiene significación pronóstica. La presencia de $< 5 \times 10^9/\text{L}$ en ausencia de ganglios, megalias, citopenias o clínica se define como linfocitosis B monoclonal de significado incierto (LBM). El desarrollo de técnicas como cariotipo, FISH o secuenciación masiva han constituido herramientas diagnósticas que han demostrado alteraciones como la del17p/TP53, del13q, del11q o trisomía 12 que son importantes por su valor pronóstico y pueden ayudar en la decisión terapéutica.

ESTADIFICACIÓN

Existen 2 sistemas de estadificación ampliamente utilizados en la LLC que se muestran a continuación y que tienen implicaciones pronósticas en cuanto a supervivencia.

*Ver tabla página 53

TRATAMIENTO

Aunque la LLC sigue definiéndose como una hemopatía incurable excepto con un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, opción valorada para casos muy seleccionados, en la última década se han producido grandes avances en la comprensión de la fisiopatología y tratamiento

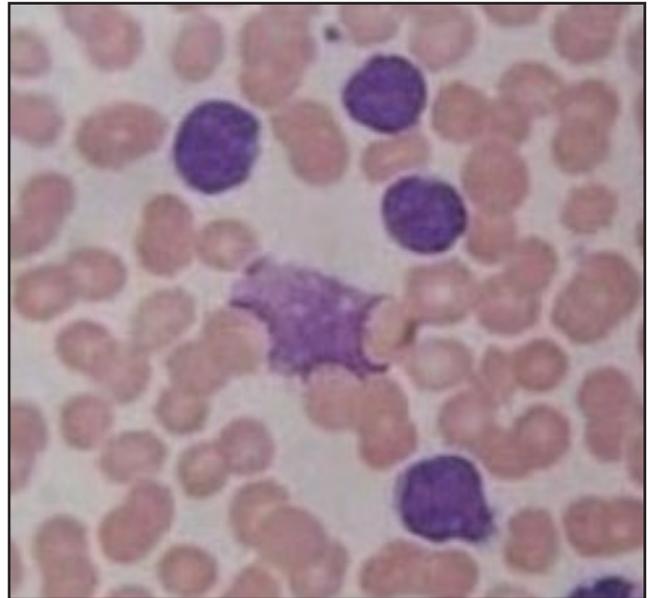
de esta enfermedad. En la actualidad se mantiene vigente la estrategia de “esperar y ver” en pacientes asintomáticos y en estadios iniciales de la enfermedad. Los regímenes de inmunoterapia como FCR, bendamustina, clorambucilo-obinituzumab son alternativas eficaces en pacientes con buen estado general. En los últimos años se han comercializado fármacos que actúan sobre cinasas que participan en la señalización del BCR (receptor del linfocito B) como ibrutinib o idelalisib e inhibidores de BCL-2 (molécula reguladora de la apoptosis) como venetoclax. A día de hoy, son varias guías nacionales e internacionales como las del Grupo Español de LLC, NCCN, ESMO o las del Grupo Alemán, válidas en la ayuda para decidir el mejor tratamiento para nuestros pacientes con LLC en primera línea como en sucesivas por refractariedad, recaída o intolerancia a los tratamientos pautados.

Cuál es la terapia de primera línea óptima y cuándo iniciarla según los factores pronósticos, qué papel tiene la terapia de mantenimiento o el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en esta enfermedad siguen siendo cuestiones a resolver en los próximos años.

CONCLUSIONES

En la última década se ha avanzado de forma contundente en el conocimiento de la fisiopatología de la LLC y en los resultados en salud con los nuevos tratamientos, aunque siga considerándose una hemopatía incurable sin el papel del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Los médicos de familia son, en una buena parte de ocasiones, los que detectan este proceso en análisis rutinarios y entonces los deriva al Hematólogo. El desarrollo de ensayos clínicos que permitan estudiar a los agentes terapéuticos

eficaces tanto en monoterapia como en combinación sigue siendo fundamental. Este enfoque nos permitirá determinar la terapia óptima, cuándo debemos iniciar el tratamiento y si el tratamiento debe ser adaptado individualmente a cada paciente por factores de riesgo específicos de la enfermedad. La respuestas a estas, para nada fáciles preguntas, ayudarán al hematólogo a mejorar los resultados de los pacientes con LLC-B en vida real, con respuestas más duraderas y mejoría en su calidad de vida.



CLASIFICACIÓN DE RAI			
Estadios			Supervivencia (años)
O	Linfocitosis en sangre periférica y médula ósea	Bajo riesgo	17
I	Linfocitosis + adenopatías	Riesgo intermedio	8
II	Linfocitosis + esplenomegalia y/o hepatomegalia		6
III	Linfocitosis + anemia (Hb < 11 g/dL)	Alto riesgo	3
IV	Linfocitosis + trombocitopenia (<100 x 10 ⁹ /l)		3
CLASIFICACIÓN DE BINET			
Estadios			Supervivencia (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 x 10 ⁹ /l)		3

Clasificación de estadios en la leucemia linfática crónica