

Malignidades Hematológicas

Definiciones

- Linfoma:
 - Tumor maligno de tejido linfoides
- Leucemia:
 - “Sangre blanca” : Neoplasia maligna de la célula madre hematopoyética que causa proliferación de leucocitos
 - Blastos – formas inmaduras (Aguda)
 - Células de apariencia más diferenciada (Crónica)
 - Granulocitos (mieloide)
 - Linfocitos (linfoide)

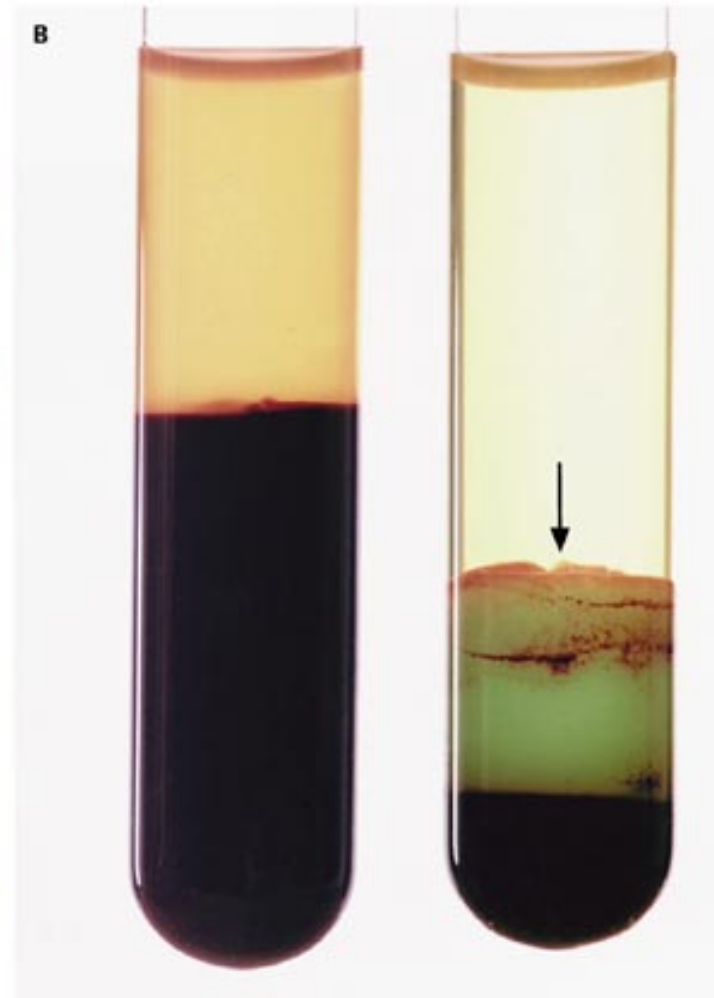
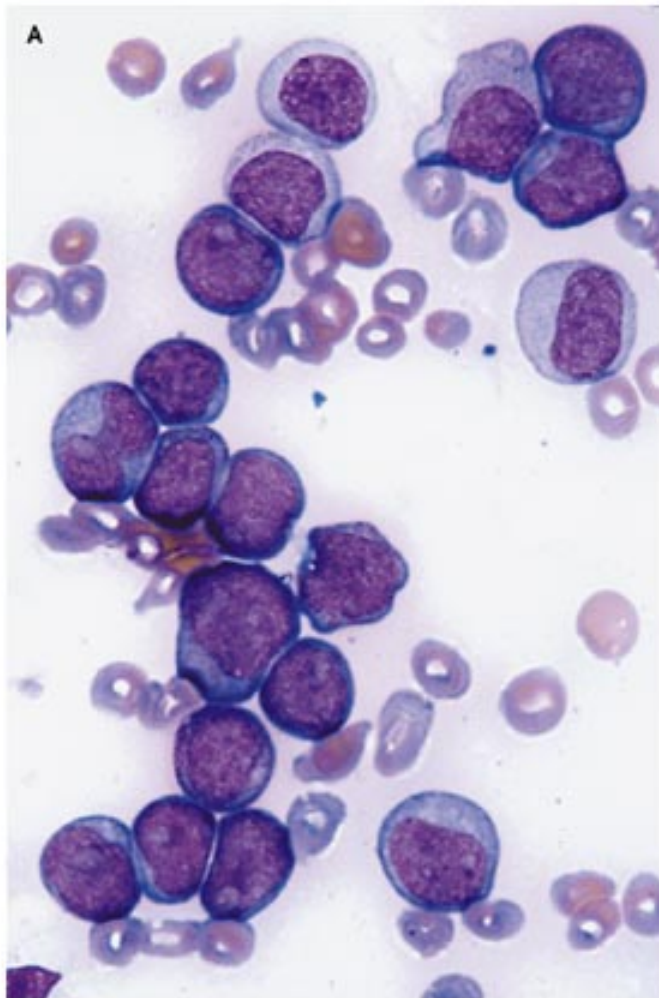
Definiciones

- Leucemia aguda:
 - Leucemia en donde el elemento celular que prolifera es inmaduro (blastos).
 - > 20% de blastos en la médula ósea.
 - Mieloide
 - si exhibe morfología o marcadores de granulocitos o sus precursores
 - Linfoide
 - si exhibe morfología o marcadores de linfocitos o sus precursores
 - Bifenotípica
 - si exhibe marcadores de ambas estirpes

Definiciones

- Leucemia crónica:
 - Leucemia en donde el elemento celular que prolifera exhibe diferenciación similar a la normal.
 - Linfoide
 - Si la célula que domina es similar en apariencia y en marcadores a los linfocitos maduros
 - Mieloide
 - Si las células que proliferan son similares a los precursores de los granulocitos

Leucemias



Leucemias

Leucemia linfoide crónica (CLL/LLC)

Leucemia mieloide crónica (CML,CGL/LMC)

Leucemia mieloide aguda (AML/LMA)

Leucemia linfoide aguda (ALL/LLA)

Tipos de Leucemias

Aguda

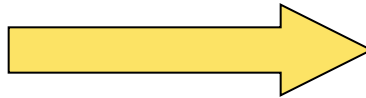
no maduración más allá de blastos

Crónica

maduración más allá de blastos

Linfocítica

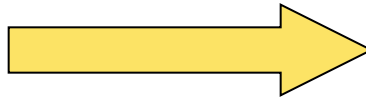
T o B



LLA

LLC

Mieloide



LMA

LMC

Granulocitos, monocitos, eritrocitos,
plaquetas

EL RECUESTO DE LEUCOCITOS EN LEUCEMIAS

	Recuento de Glóbulos Blancos	Diferencial
Aguda	Bajo, Normal o Alto	Si recuento alto, predominan las formas inmaduras (blastos). Si normal o bajo, el recuento de blastos puede ser muy bajo
Crónica	Alto	Predminan las células de apariencia madura – blastos constituyen menos del 10%

Leucemia Mieloide Crónica

LMC o CML

Leucemia Mieloide Crónica: CML

Caracterización nosológica

Anatomía patológica - Autopsia

- Esplenomegalia masiva
- Sangre blanca

Fase crónica

- Pocos años
- Esplenomegalia masiva
- Leucocitosis
- No anemia, no trombocitopenia

Crisis blástica

- Últimos meses de vida
- Indistinguible de una leucemia aguda
- Fiebre, anemia, sangrado

- Supervivencia de 2-4 años
- Letal en 100%

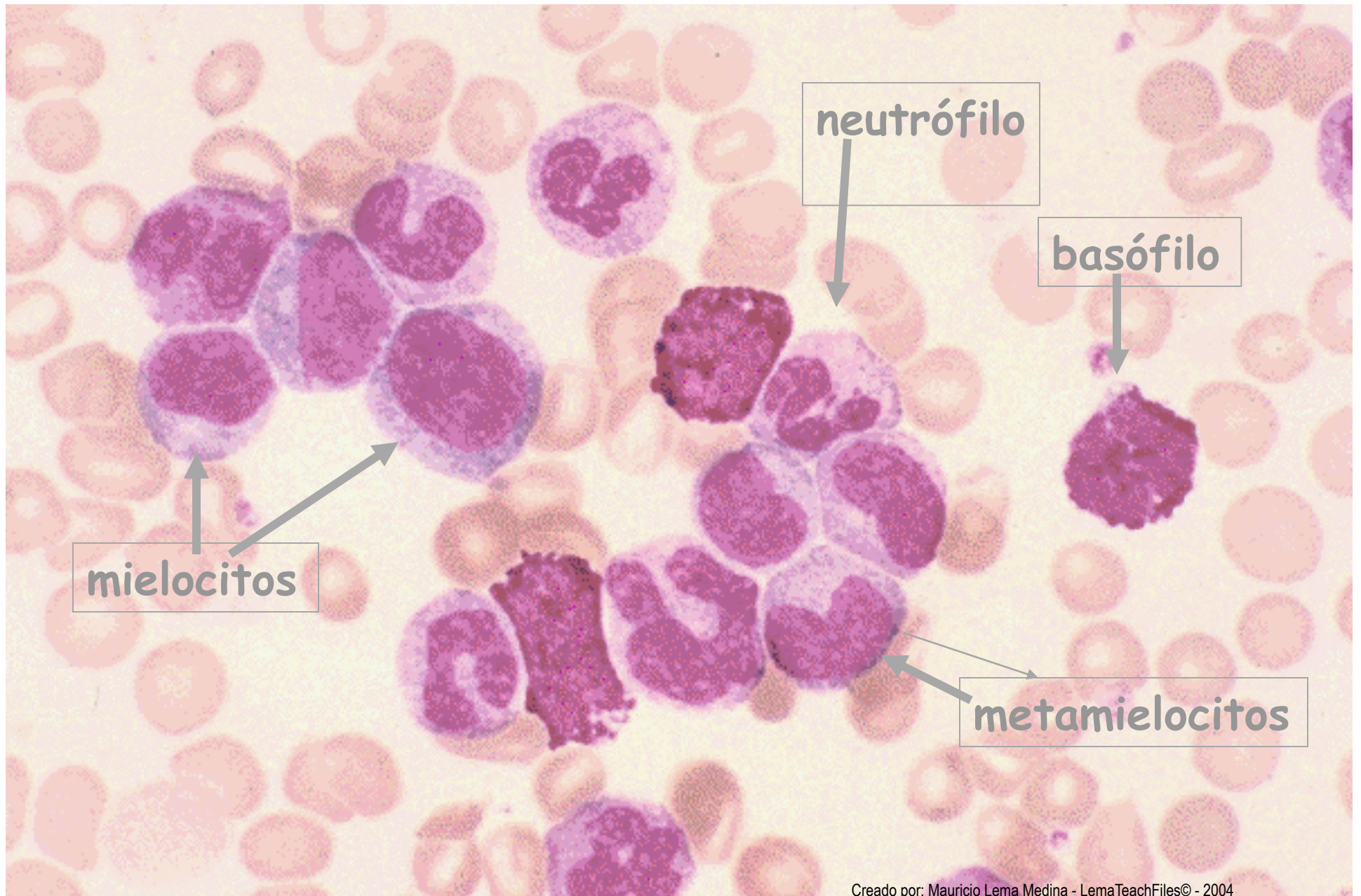
Fase crónica
Leucocitosis
< 15% Blastos
< 20% Basófilos
< 30% Blastos + Promielocitos
Plaquetas > 100.000/mm³



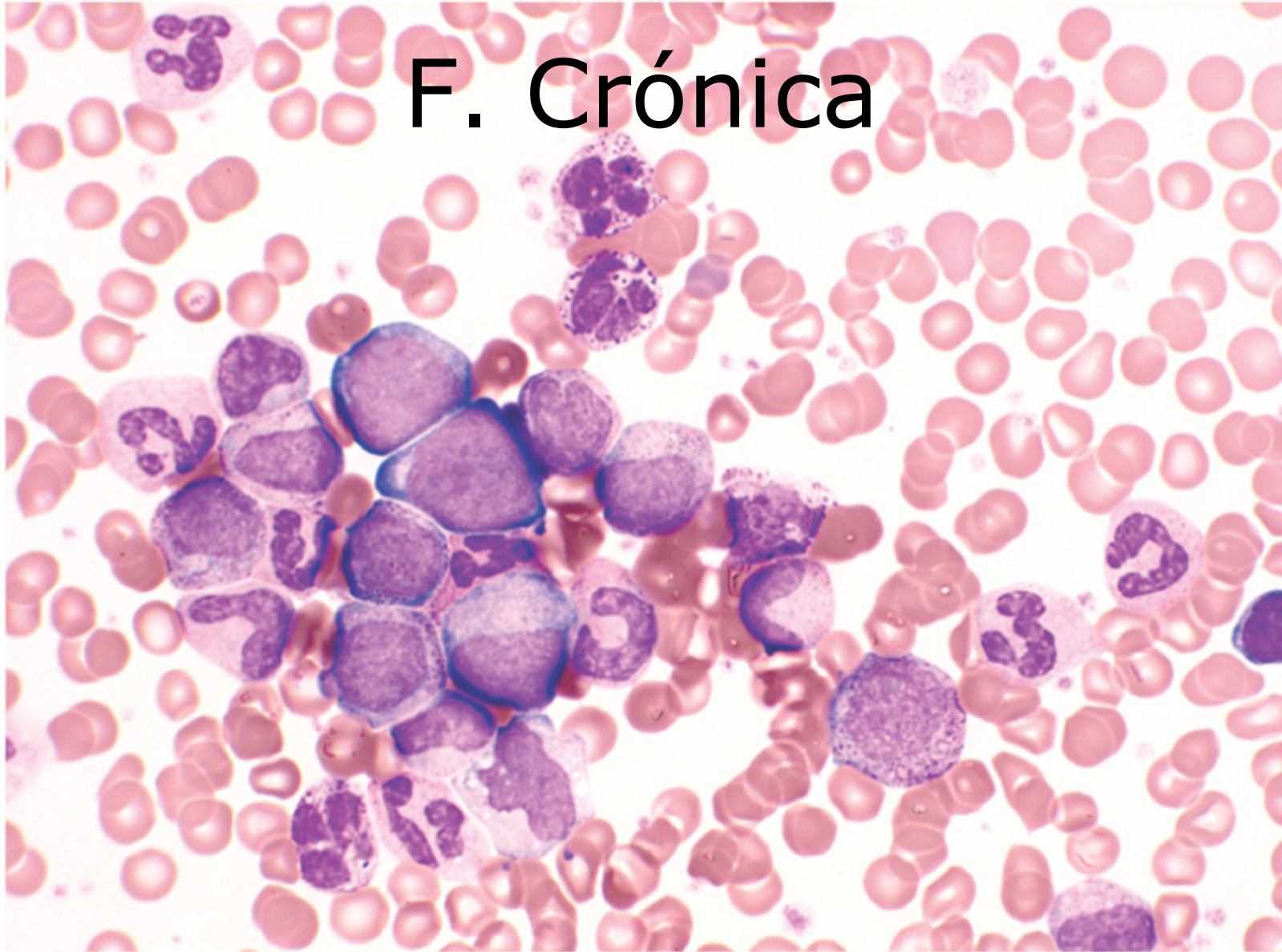
Fase acelerada
Blastos 15-30%,
>20% de basófilos,
>30% de Blastos + Promielocitos en sangre periférica o médula ósea
Recuento de plaquetas <100.000/mm³ (no relacionado con la terapia).



Crisis blástica
>30% de blastos
Compromiso extramedular

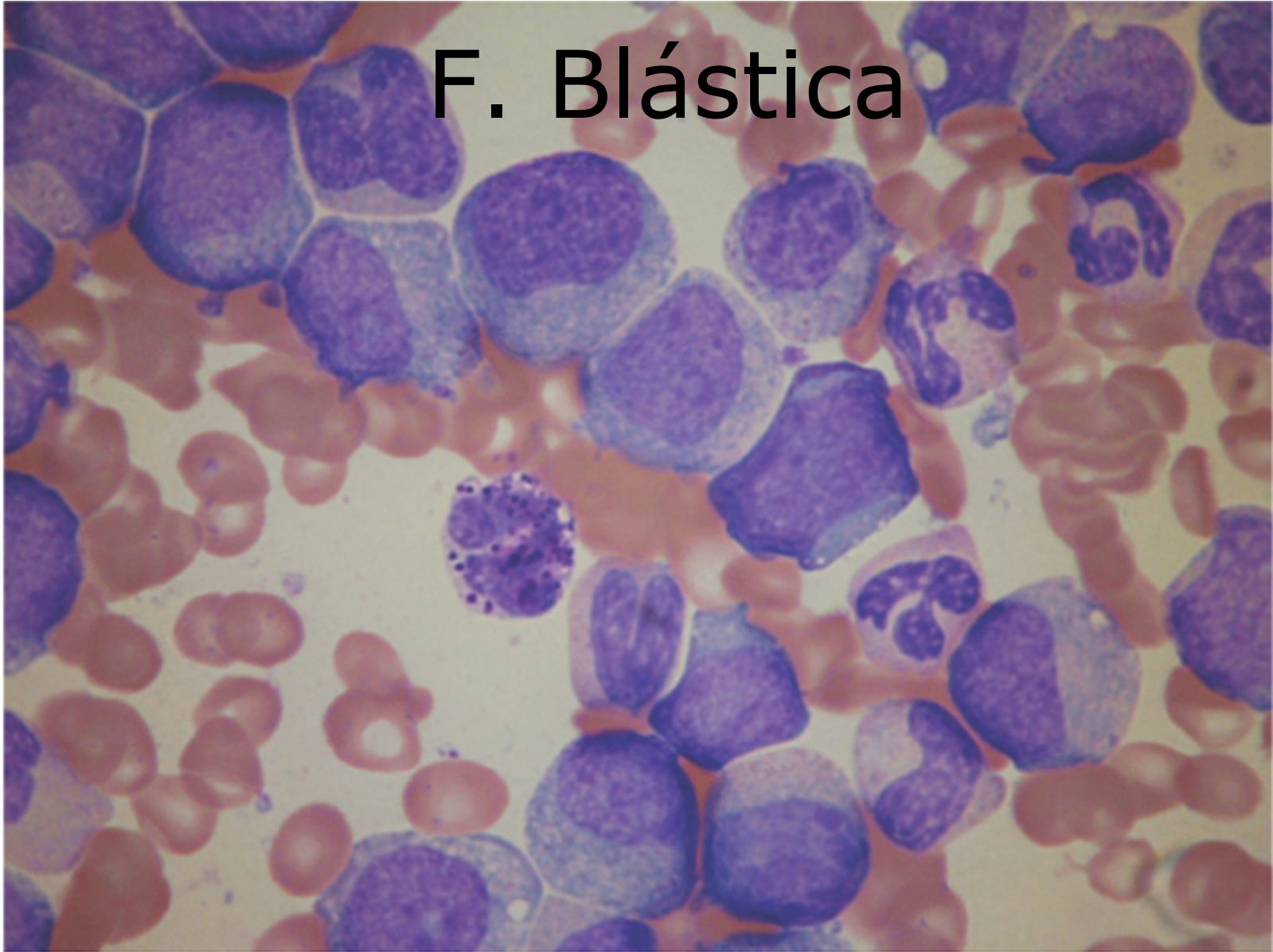


F. Crónica

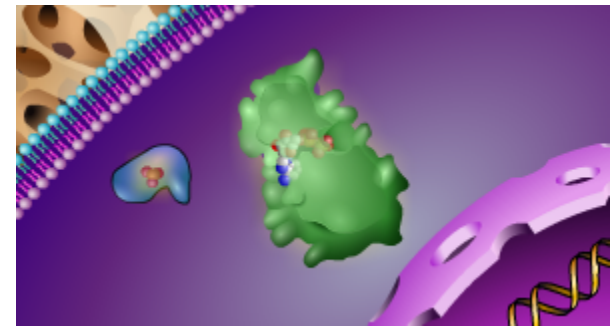
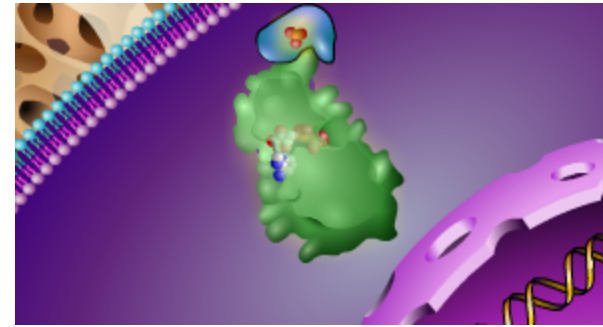
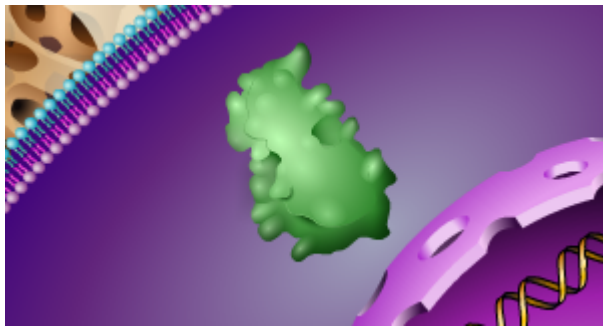
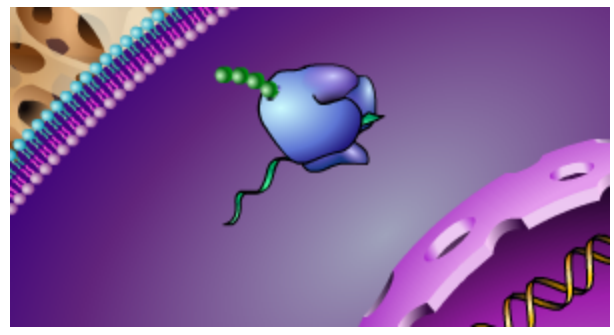
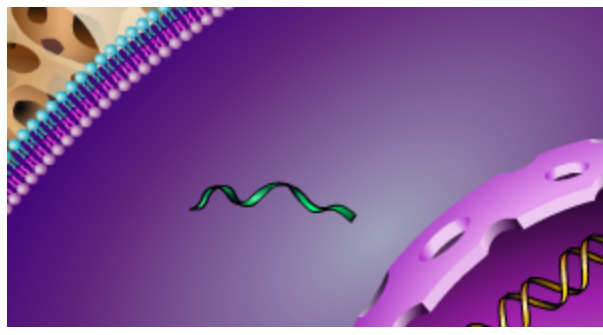
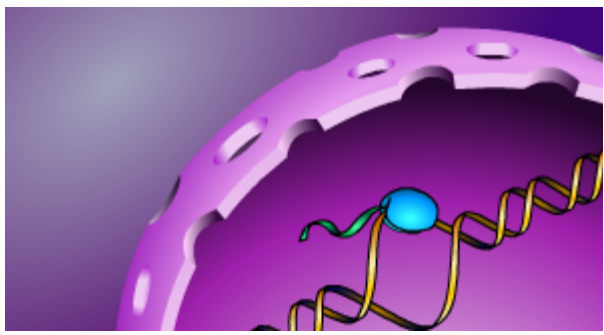
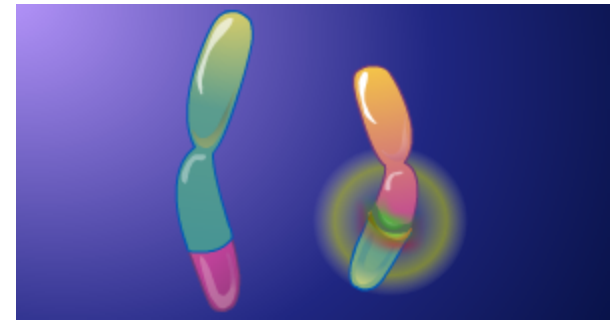
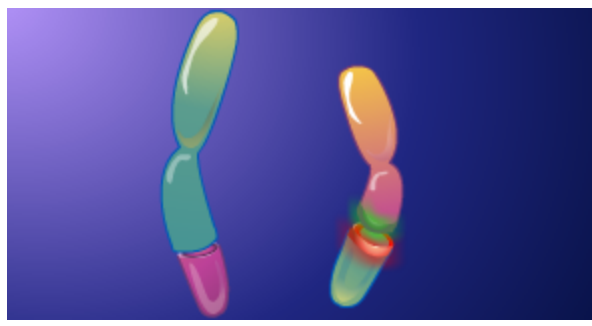
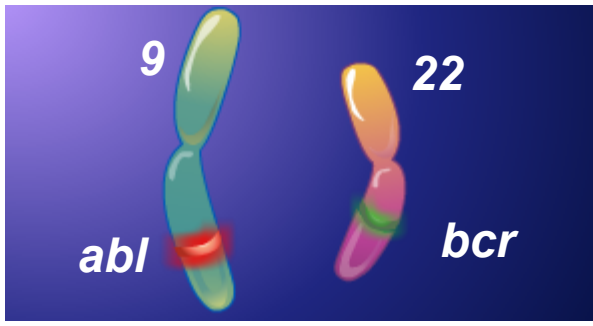
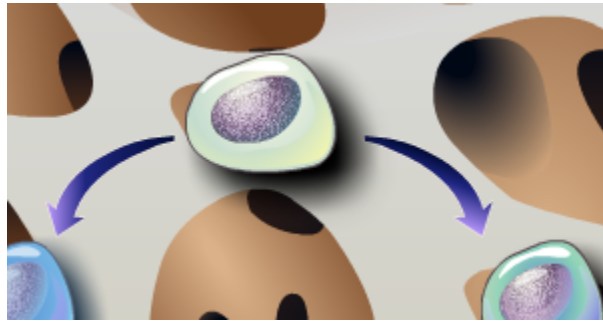
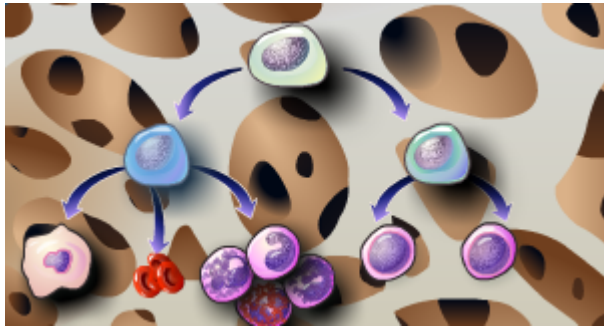


A

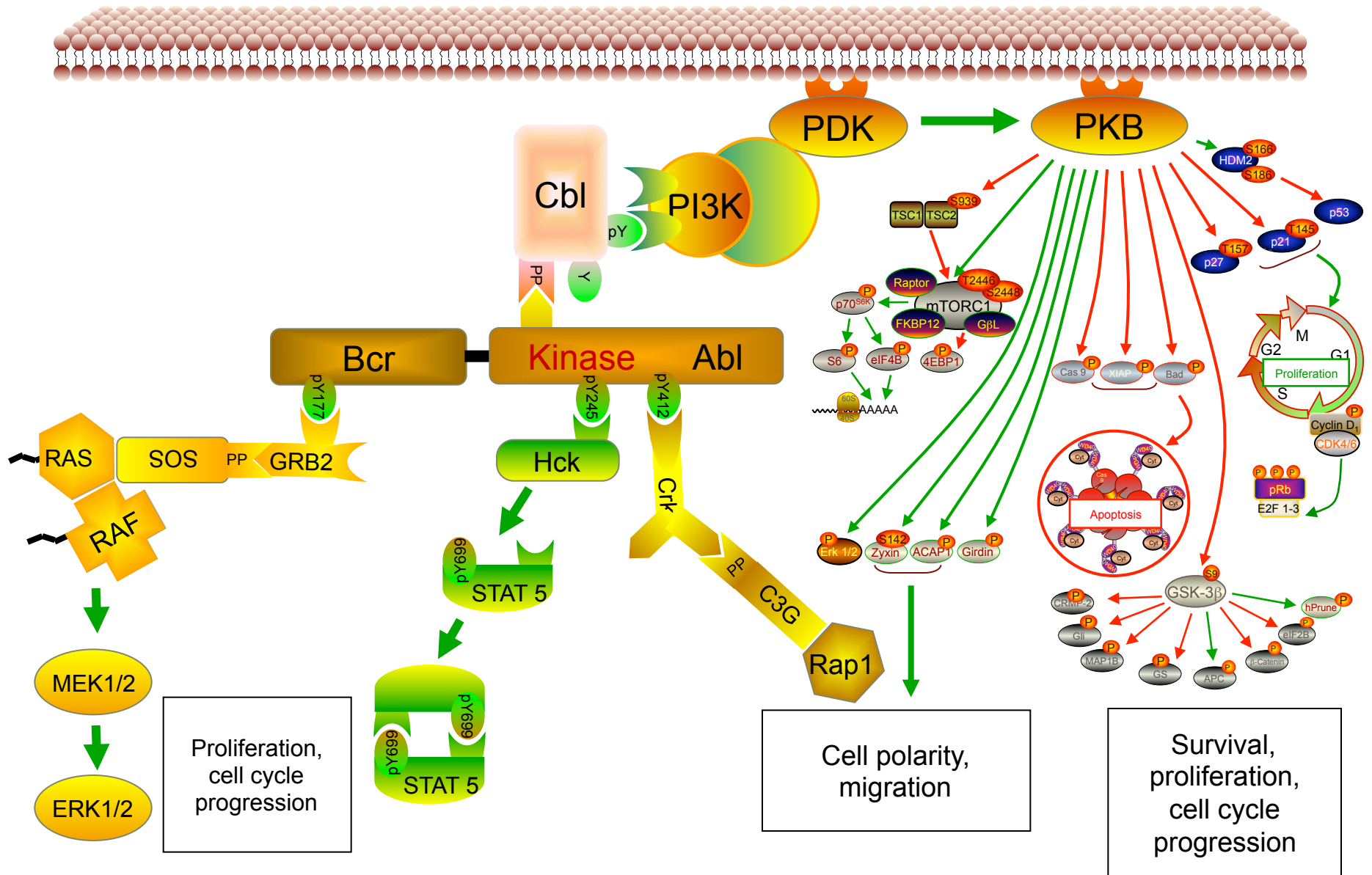
F. Blástica



C



Bcr-Abl STP I



BCR/ABL

RAS, fosfatidilinositol 3-kinasa y AKT, y STAT-5).

Proliferación

Leucocitosis
Esplenomegalia

Fase crónica

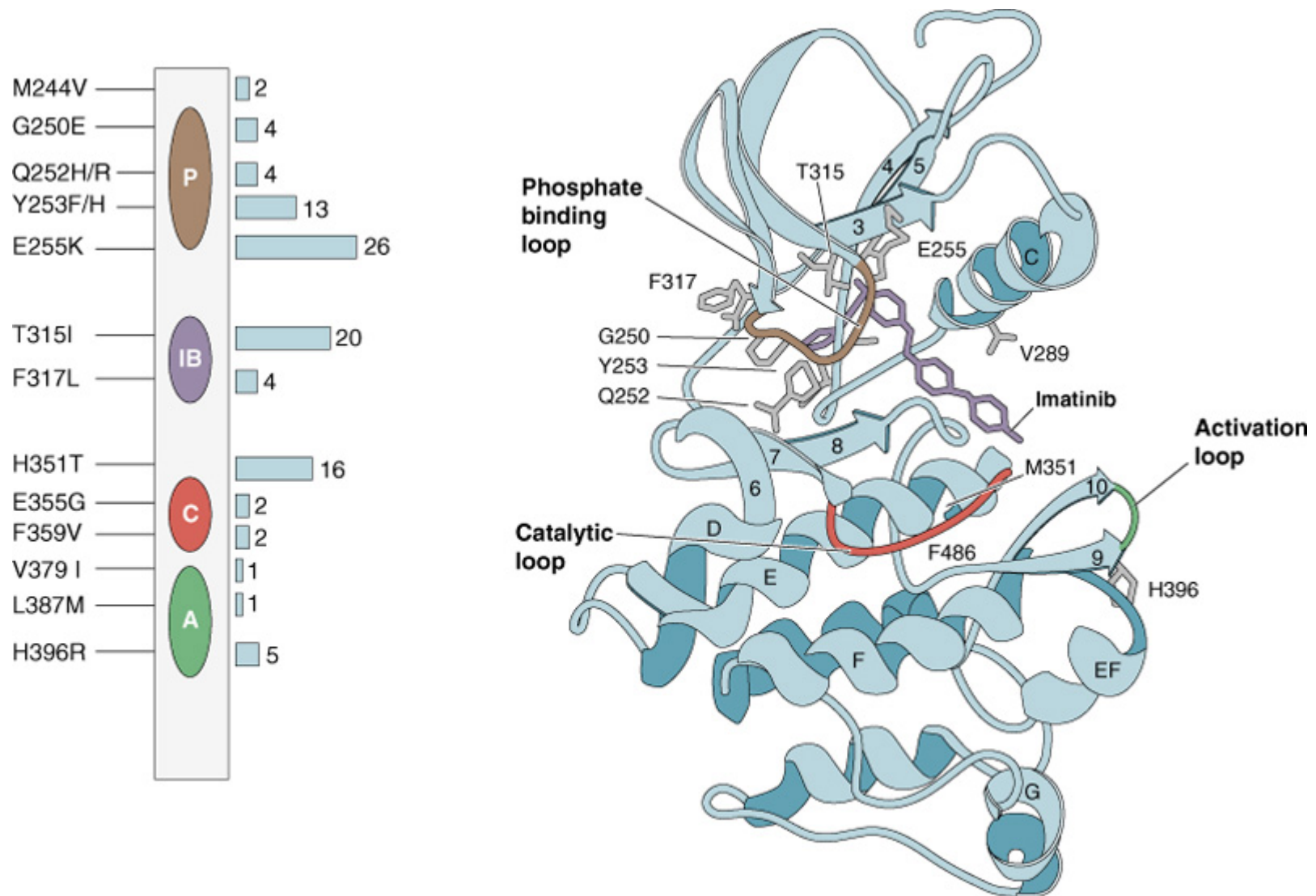
Inestabilidad Genómica

+8, iso-17q y un segundo Ph

Fase acelerada

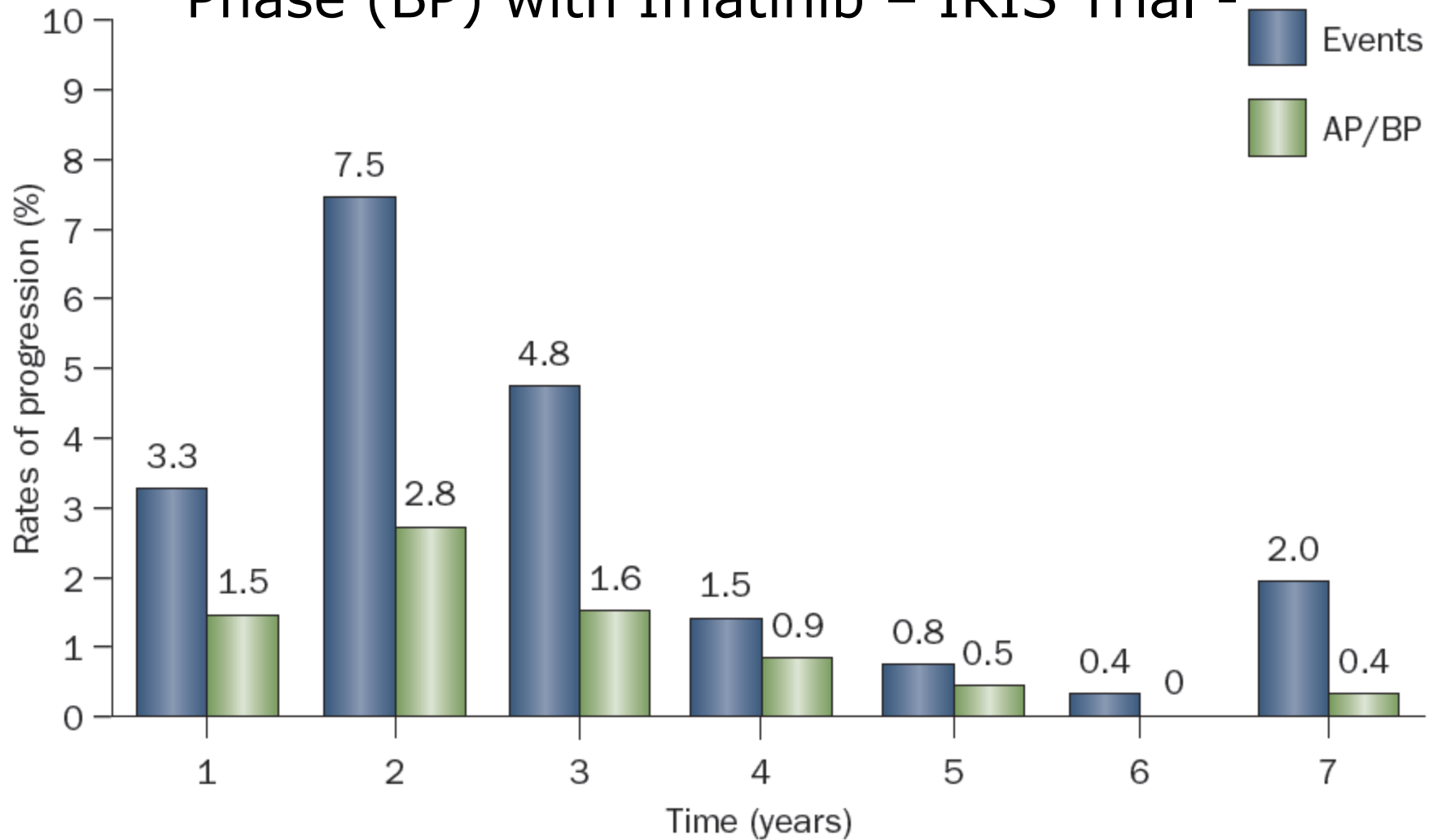
Crisis blástica

p53, p16, RB, MYC, EV11



(From Tauchi T, Ohyashiki K: Leuk Res 28(Suppl 1):S39-S45, 2004, with permission; based on data compiled from Shah NP, Nicoll JM, Nagar B, et al: Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib [STI571] in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. Cancer Cell 2:117, 2002; and Druker BJ: Semin Hematol 40:50, 2003.)

Progression to Accelerated Phase (AP) / Blastic Phase (BP) with Imatinib – IRIS Trial -



Quintás-Cardama, A. *et al. Nat. Rev. Clin. Oncol.* 6, 535–543 (2009)

Respuesta hematológica completa
CHR

Normalización del hemograma
Ausencia de actividad tumoral

Respuesta citogenética completa

CCyR

Desaparición del Ph+ del
cariotipo

Respuesta molecular mayor MMR

Disminución de >3 logs en los
transcriptos de bcr-abl por PCR

Time	Failure	Suboptimal response	Warnings	Optimal response
Diagnosis	N/A	N/A	High risk, del9q+, ACAs in Ph+ cells	N/A
3 months after diagnosis	No HR (stable disease or disease progression)	Less than CHR	N/A	CHR
6 months after diagnosis	Less than CHR, no CgR (Ph+ > 95%)	Less than PCgR (Ph+ > 35%)	N/A	At least PCgR (Ph+ ≤ 35%)
12 months after diagnosis	Less than PCgR (Ph+ > 35%)	Less than CCgR	Less than MMolR	CCgR
18 months after diagnosis	Less than CCgR	Less than MMolR	N/A	MMolR
Any time	Loss of CHR* Loss of CCgR† Mutation‡	ACA in Ph+ cells§ Loss of MMolR§ Mutation#	Any rise in transcript level Other chromosomal abnormalities in Ph- cells	N/A

N/A, not applicable; ACA, additional chromosomal abnormalities; HR, hematologic response;

CCgR, complete cytogenetic response; PCgR, partial CgR;

* To be confirmed on two occasions unless associated with progression to accelerated phase/blast crisis;

† To be confirmed on two occasions unless associated with CHR loss or progression to accelerated phase/blast crisis;

‡ High level of insensitivity to imatinib;

§ To be confirmed on two occasions unless associated with CHR or CCgR loss;

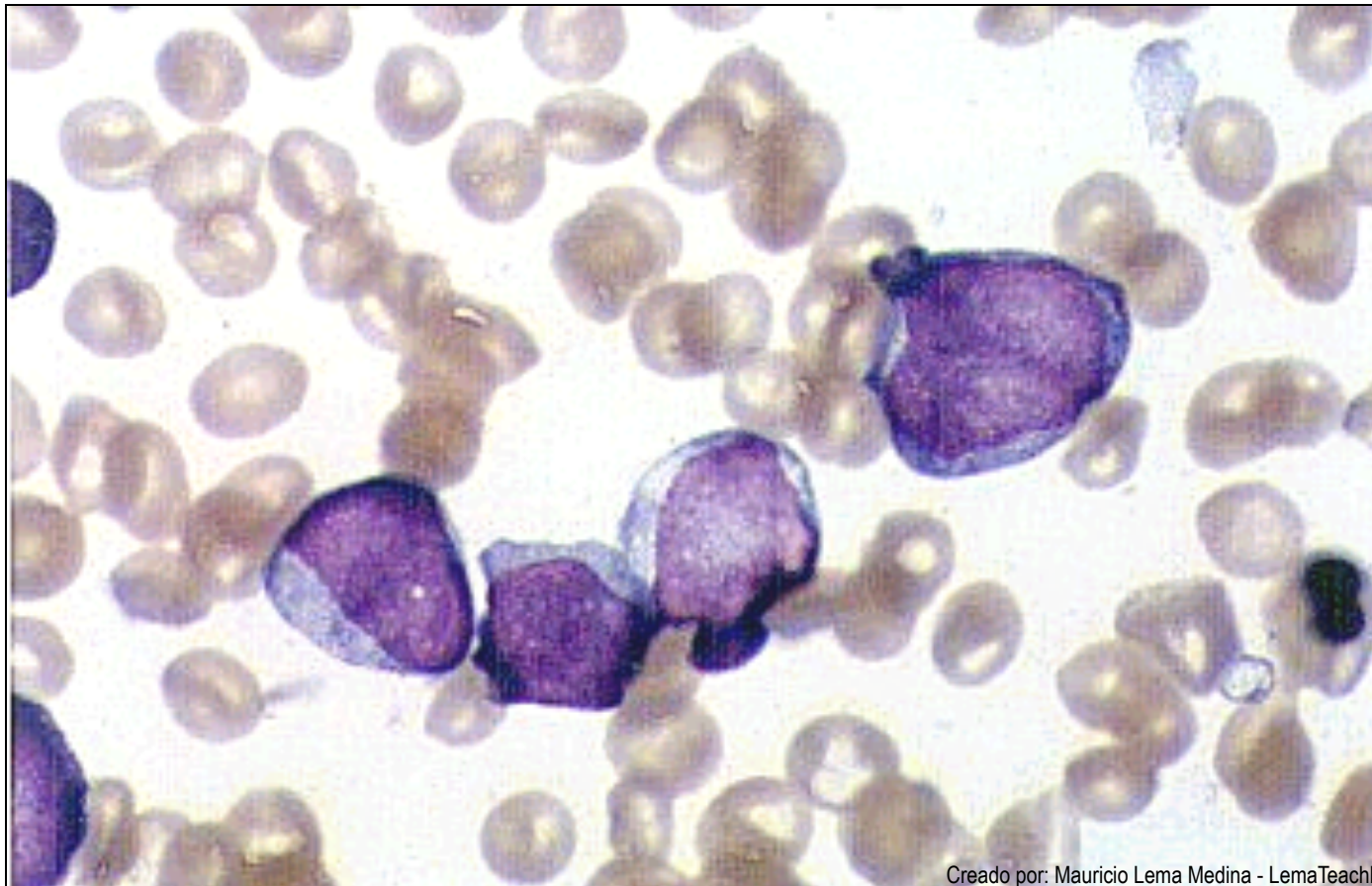
Low level of insensitivity to imatinib

European Leukemia Net

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA	
Frecuencia	0.5% de las neoplasias
Presentación	Esplenomegalia, hiperviscosidad, incidental en un hemograma
Citogenética	Cromosoma Philadelphia positivo t(9;22), bcr-abl expresado
Pronóstico	Posiblemente se cura con trasplante alogénico. No se sabe si se cura o no con imatinib
Tratamiento óptimo	Inhibidores de tirosina kinasa anti bcr-abl (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Ponatinib).
Trasplante autólogo	No está indicado
Trasplante alogénico	Potencialmente curativo, pero cada vez usado con menor frecuencia

Leucemias Aguda

- Acumulación de blastos en la medula ósea



Manifestaciones Clínicas

- Síntomas debido a:
 - Falla medular
 - Infiltración tisular
 - Leucostasis
 - Síntomas constitucionales
 - Otros (CID)
- Duración corta de síntomas

Falla medular

- neutropenia:
 - Infecciones y sepsis
- anemia:
 - Fatiga, palidez
- trombocitopenia:
 - Sangrado

Infiltración de tejidos y órganos

- Bazo, hígado y GL agrandados
- Hipertrofia gingival
- Dolor óseo
- Otros órganos: CNS, piel, testículo

Leucostasis

- Acumulación de blastos en la microcirculación afectando la microcirculación
- Pulmones: hipoxemia, infiltrados pulmonares
- SNC: stroke
- WBC > 50 x 10⁹/L

Síntomas Constitucionales

- Fiebre y sudoración (Común)
- Pérdida de peso (menos común)

Examen físico

- Fiebre
- Esplenomegalia
- Hematomegalia
- Linfadenopatía
- Dolor esternal
- Sangrado: GI, SNC, cutáneo
- Coagulopatía
- Infiltración gingival
- Infiltración meníngea
- Sangrado retiniano

Características de laboratorio

- WBC usualmente elevado pero puede ser normal o bajo
- Blastos en sangre periférica
- Anemia normocítica
- Trombocitopenia
- CID
- $> 20\%$ de blastos en MO

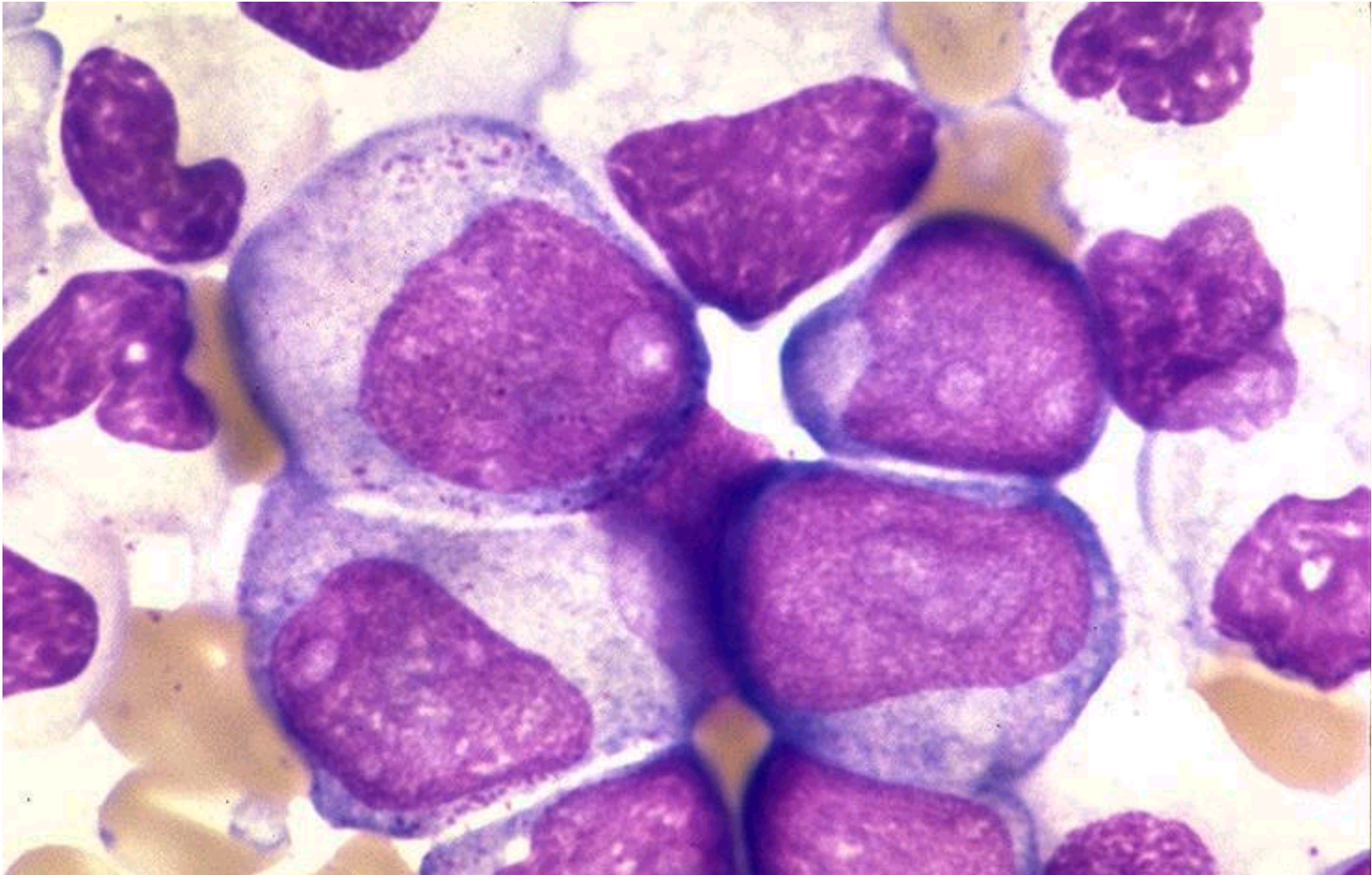
Médula Ósea en Leucemia Aguda

- Necesaria para el diagnóstico
- Útil para determinar el tipo
- Útil para el pronóstico

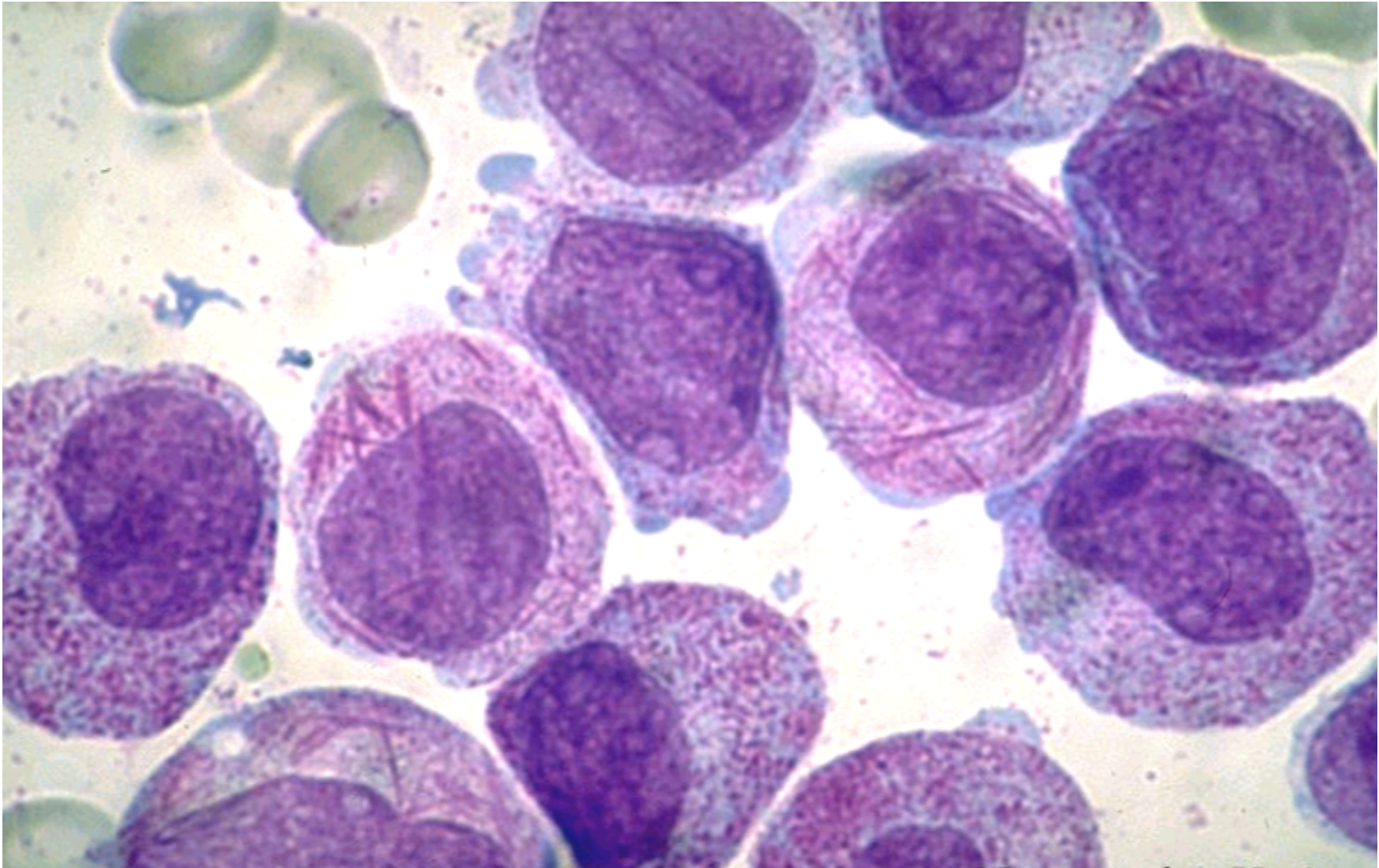
Distinción de LMA de LLA

- Microscopía de luz
 - LMA: Auer, gránulos citoplásmicos
 - LLA: no Auer rods ni granulos.
- Tinciones especiales (cytochemistry)
- Citometría de flujo

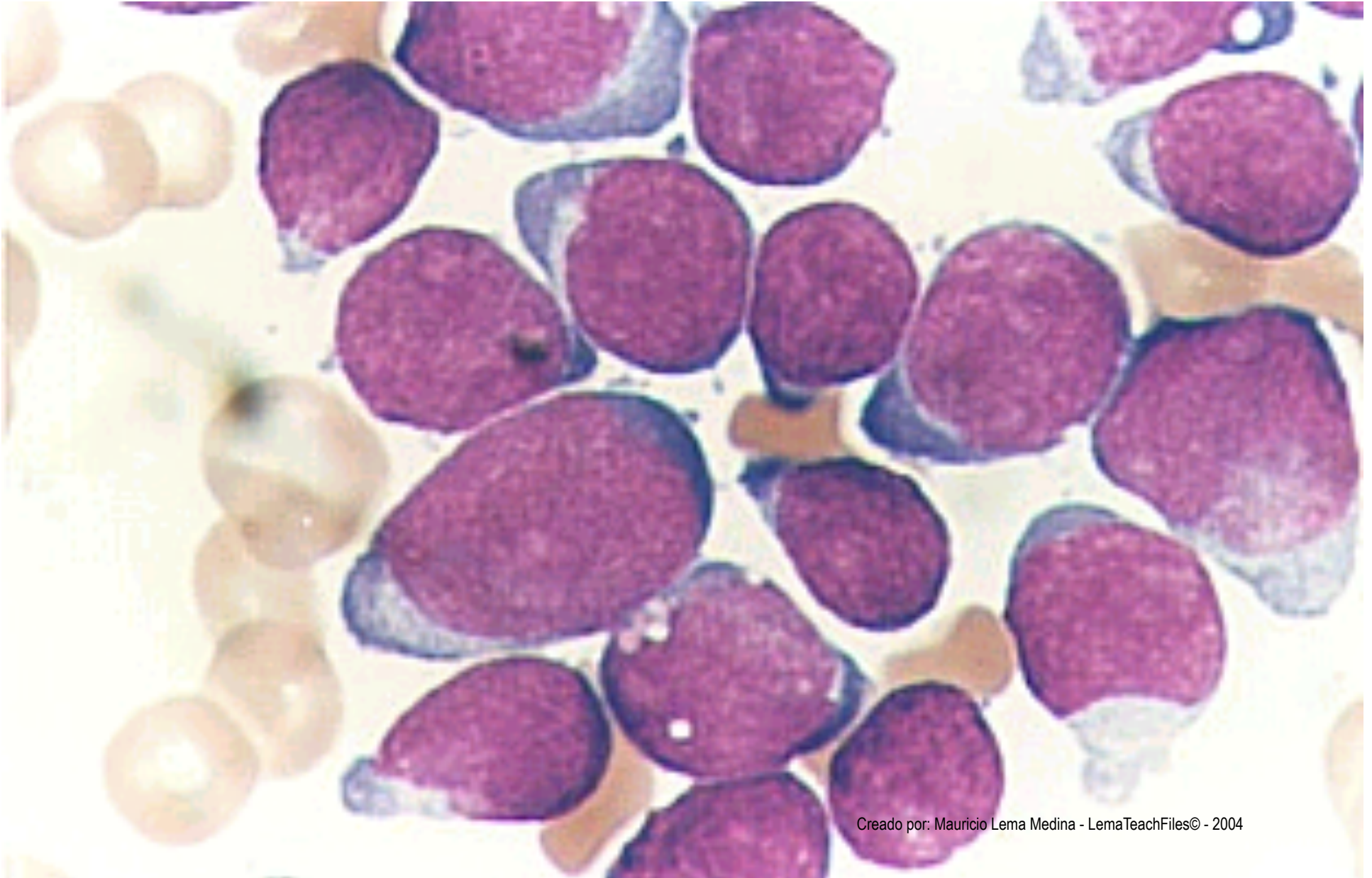
LMA



Bastones de Auer en LMA



LLA



TINCIONES INMUNOHISTOQUÍMICA FRECUENTEMENTE UTILIZADAS EN LEUCEMIAS

Nombre de la tinción	Tipo de Leucemia
Mieloperoxidasa (MPO)	Células Mielomonocíticas
Sudán Negro B (SBB)	Células Mielomonocíticas
Esterasa de cloroacetato (SE)	Células Granulocíticas y sus blastos
Esterasa alpha naftilbutirato (NSE)	Células Monocíticas
PAS en bloques	Linfoblastos, eritroblastos
PAS en parches	Células Mieloides
TdT	La mayoría de los linfoblastos, algunos mieloblastos
Fosfatasa ácida resistente a tartrato	Leucemia de Células Vellosas
Fosfatasa alcalina leucocitaria	Baja en leucemia mieloide crónica
Azul de prusia	Anemia refractaria con sideroblastos en anillo

CORRELACIÓN DE LA INMUNOHISTOQUÍMICA Y EL INMUNOFENOTIPO DE LEUCEMIAS AGUDAS

Clasificación del FAB	Inmunohistoquímica	Inmunofenotipo
M0	MPO-, SBB-, SE-, NSE-	CD13, CD33, HLA DR, icMPO, TdT+/-
M1	MPO+, SBB+, SE+, NSE-	CD13, CD33, HLA DR, icMPO
M2	MPO+, SBB+, SE+, NSE-	CD13, CD33, HLA DR, icMPO
M3	MPO+, SBB+, SE+, NSE-	CD13, CD33, icMPO
M4	MPO+, SBB+, SE+, NSE+	CD13, CD33, HLA DR, icMPO, CD14
M5	MPO+/-, SBB+, SE-, NSE+	CD13, CD33, HLA DR, icMPO, CD14
M6	MPO+, SBB+, PAS+	CD13+/-, CD33+/-, icMPO, Glicoforina
M7	MPO-, SBB+/-, PAS+	CD33, CD41, CD61, icMPO
L1, L2	MPO-, SBB-, PAS+	CD19, CD10+/-, slg-
L3	MPO-, SBB-, PAS+	CD19, slg+, Kappa o Lamda
LLA de células T	MPO-, SBB-, PAS+	CD3+/-, icCD3+
<p>Abreviaturas: MPO: Mieloperoxidasa, SBB: Sudán negro B, SE: Esterasa específica, NSE: Esterasa no específica, PAS: Periodic Acid-Shiff, ic: Intracelular</p>		



Leucemia mieloide aguda

Leucemia mieloide aguda



Generalidades

- 1 Incidencia USA: 3.7 por 100.000
- 2 Más en varones
- 3 10 veces más frecuente en mayores de 65 años
- 4 Hereditario: 21+, Fanconi, Bloom, ATM, Kostman, p53, RunX1, C/EBP alfa
- 5 Hemopatías: MPD

Leucemia mieloide aguda



Generalidades

1

Radiación

2

Químicos: Benzeno, petróleo, pintura, óxido de etileno, tabaco, herbicidas, pesticidas

3

Drugas: Alquilantes, inhibidores Topo II, cloranfenicol, cloroquina, metoxipsoralen

Leucemia mieloide aguda

Clasificación - WHO

Morfología, Inmunofenotipo, clínico, citogenética y molecular

Presencia de más de 20% de blastos mieloides en médula ósea

1

Con anomalías genéticas recurrentes: t(8;21)/RUNX1, inv(16), t(16;16), t(15;17)/PML/RARA, 11q (MLL)

2

Con displasia multilineal: post MDS, post MDS/MPD, sin MDS

3

Relacionadas con terapia: alquilantes, topoisomerasa, otros

4

Sin otra especificación: Mínima diferenciación, sin maduración, mielomonocítico, monoblástica, monocítica, eritroide, megacariocítica, basofílica, panmielosis con mielofibrosis, sarcoma mieloide

Leucemia mieloide aguda

Inmunofenotipo, genético, cromosomas y clasificación molecular

Inmunofenotipo, genético

- Blastos: CD13+, CD33+
- Megacariocitos: CD41+/CD61+

- APL
 - t(15;17)
 - Rearreglo PML/RARA

Cromosoma y molecular

- t(15;17), Inv(16), t(8;21), t(9;22), t(11...)

- PML/RARA
- MLL
- FLT3
- C/EBP alfa

Categorías Pronósticas en Leucemia mieloide aguda

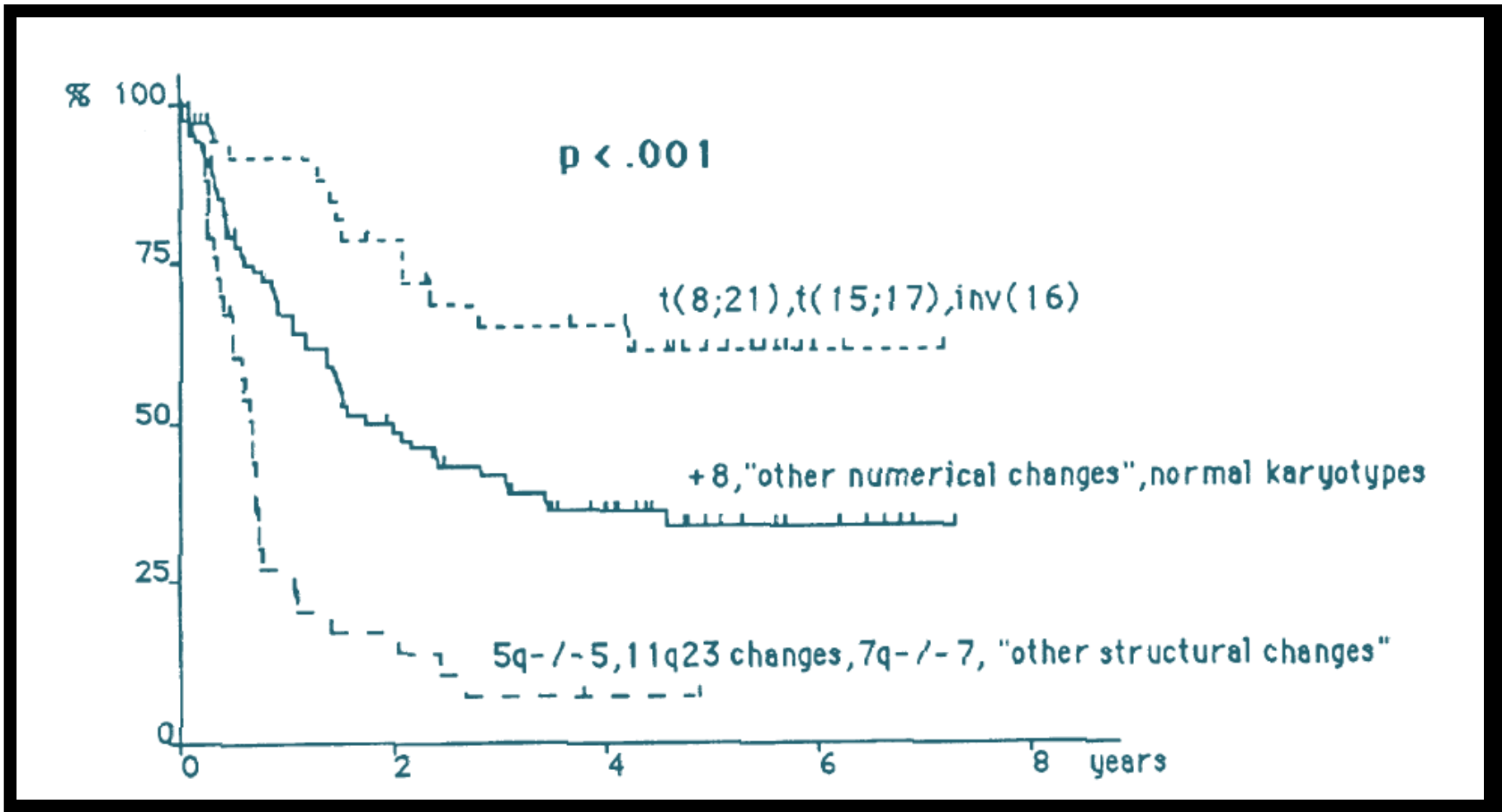
Cytogenetic Abnormality	Frequency in Children	Frequency in Adults
“Favorable” Cytogenetics		
t(8;21)(q22;q22)	12%	5-8% (< 55 yrs), Rare (> 55 yrs)
Inv(16)(p13q22) t(16;16)(p13;q22)	12%	10% (< 45 yrs), Rare (> 45 yrs)
t(15;17)(q21;q11) Variants: t(11;17)(q23;q11) t(5;17)(q32;q11) t(11;17)(q13;q11)	7%	15% (< 45 years), Rare (> 45 years)
“Intermediate” Cytogenetics		
+8		Rare 10%
Normal karyotype	10-15%	15-20%
Others: -Y, +6, All other karyotypes not considered favorable or unfavorable		

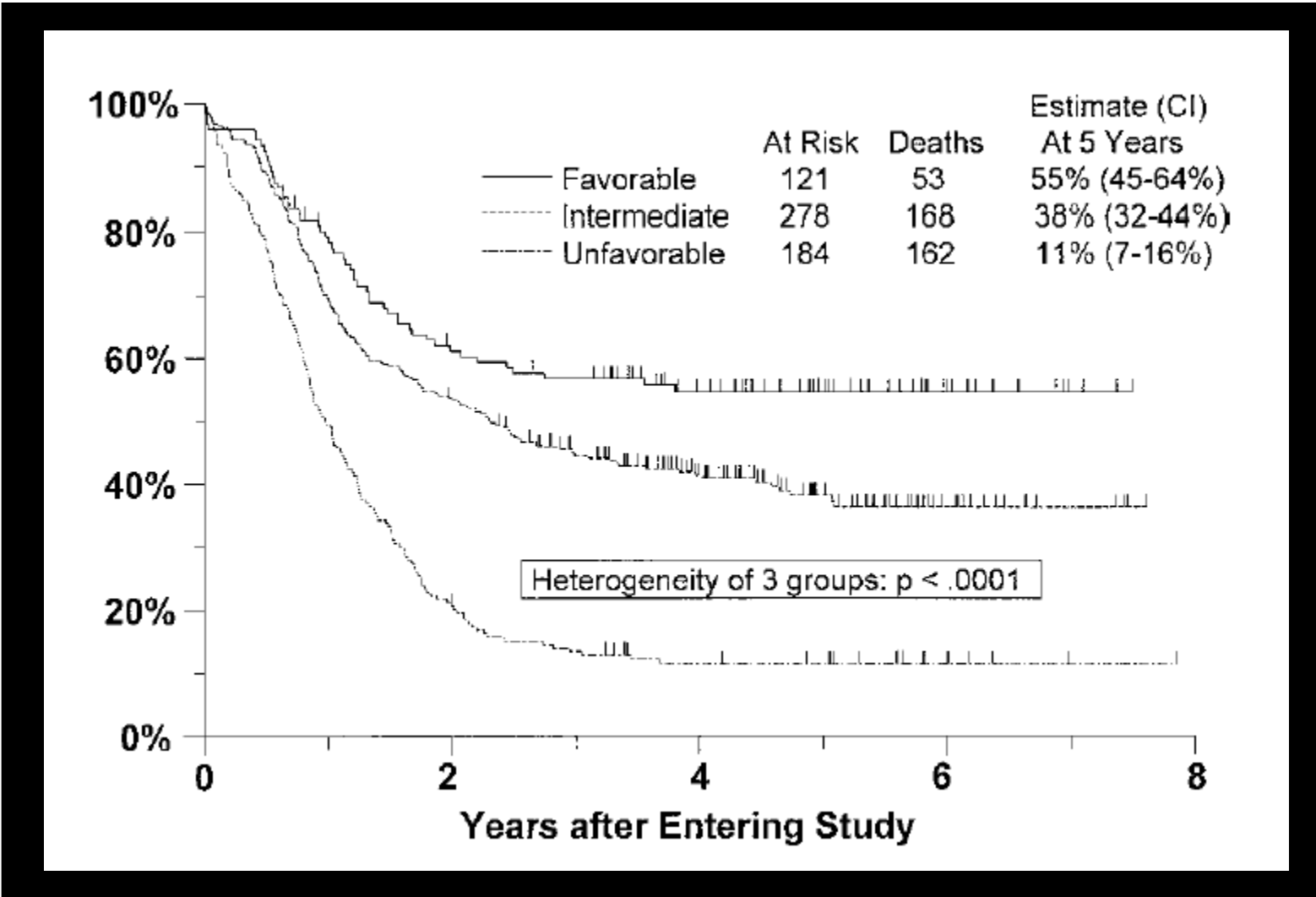
“Unfavorable” Cytogenetics

Abn 11q23 Common Variants: t(4;11)(q21;q23) t(9;11)(p22;q23) t(11;19)(q23;p13.1) t(11;19)(q23;p13.3)	> 50% of infant AML cases 7% t(9;11)	5-7%
t(6;9)(p23;q34)	Rare	<1%
t(3;3)(q21;q26)	3%	3-5%
-5/del(5q)	Rare	<10% (< 45 yrs) >10% (> 45 yrs)
-7/del(7q)	10%	<10% (< 45 yrs) >10% (> 45 yrs)
Others: 20q, 21q, del (9q), t(9;22), abn 17p, complex karyotypes (≥ 3)		

Dastague N, Payen C, Lafage-Pochitaloff M, et al. Prognostic significance of karyotype in de novo adult acute myeloid leukemia. The BGMT group.

Leukemia 1995;9:1491-8.





Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. **Blood.** 2000;96:4075-4083.

Tratamiento de las leucemias

El tratamiento es dictado por:

- Tipo (LMA vs LLA)
- Edad
- Intención curativa vs paliativa

Principios de tratamiento

- Quimioterapia de combinación
 - El primer objetivo es remisión completa
 - Tratamiento subsiguiente es para evitar recaídas
- Terapia médica de soporte
 - Transfusiones, antibióticos, nutrición
- Apoyo psicosocial
 - Paciente y familia

Trasplante de Médula Ósea

- Permite el “rescate” de terapia por lo demás demasiado tóxica
- Ventaja adicional del efecto injerto contra leucemia en trasplantes alogéneicos
- El trasplante alogénico es más eficaz pero más tóxico

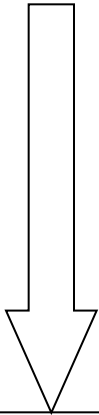
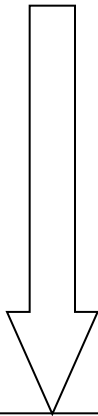
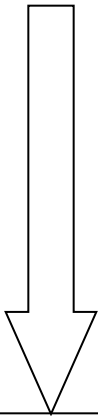
Citogenética Conocida / < 55 años
Donante +

Quimioterapia de inducción

**Riesgo
Bajo**

**Riesgo
estándar**

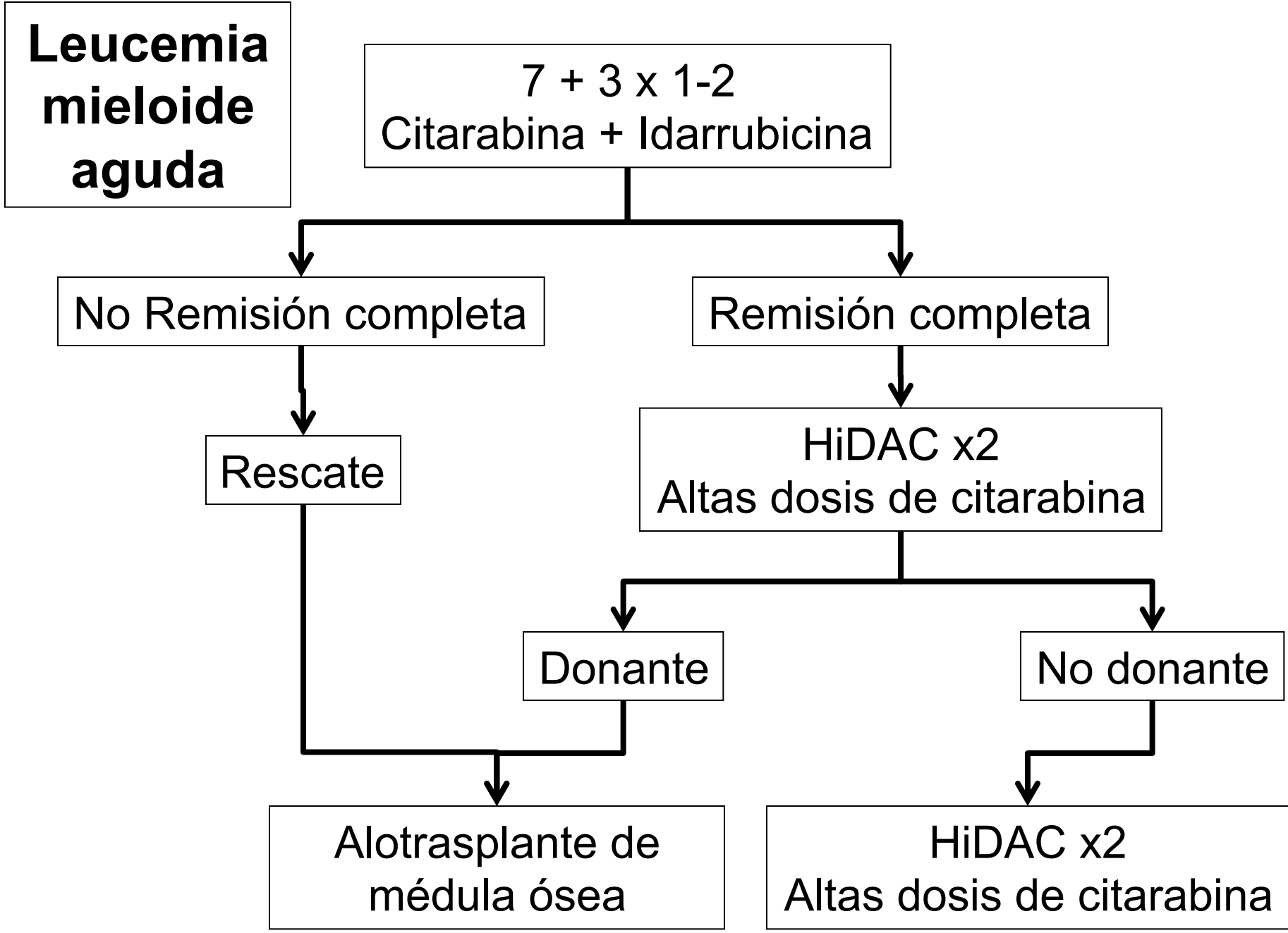
**Riesgo
Alto**



Quimioterapia

...

AlotCMH



LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Frecuencia	1% de las neoplasias
Presentación	Fiebre, equimosis, petequias, palidez, fatiga y sangrado espontáneo
Inmunofenotipo	MPO positiva, CD 33 positiva, CD 13 positiva
Pronóstico	Curable en un 30% de los casos. Pronóstico depende de la citogenética
Tratamiento óptimo	Quimioterapia de inducción con 7+3 seguida por trasplante autólogo si tiene donante histocompatible. Quimioterapia con 7+3 seguida por quimioterapia con citarabina de altas dosis x 4 seguida por recolección de células madres hematopoyéticas en primera remisión
Trasplante autólogo	Posiblemente eficaz luego de segunda remisión en casos seleccionados
Trasplante alogénico	Como parte del tratamiento inicial o luego de primera recaída cuando es posible

Leucemia promielocítica aguda

t(15;17), PML/RARA

Generalidades

- Sangrado, hipercoagulabilidad
- Promielocitos (múltiples gránulos)
- APL
 - t(15;17)
 - Rearreglo PML/RARA

Tratamiento y pronóstico

- Agentes diferenciadores
 - ATRA (all trans-retinoic acid)
 - Trióxido de Arsénico
- Antraciclinas
- No alotrasplante
- Quimioterapia de mantenimiento
 - ATRA / 6-MP / Metotrexate
- Excelente pronóstico

Leucemia linfocítica aguda

José Julián Acevedo Mejía.

Interno (2012)

Universidad CES



Definición

- Neoplasia agresiva de células hematopoyéticas de línea linfoide.
- Células B: 80%.
- Células T: 20%.

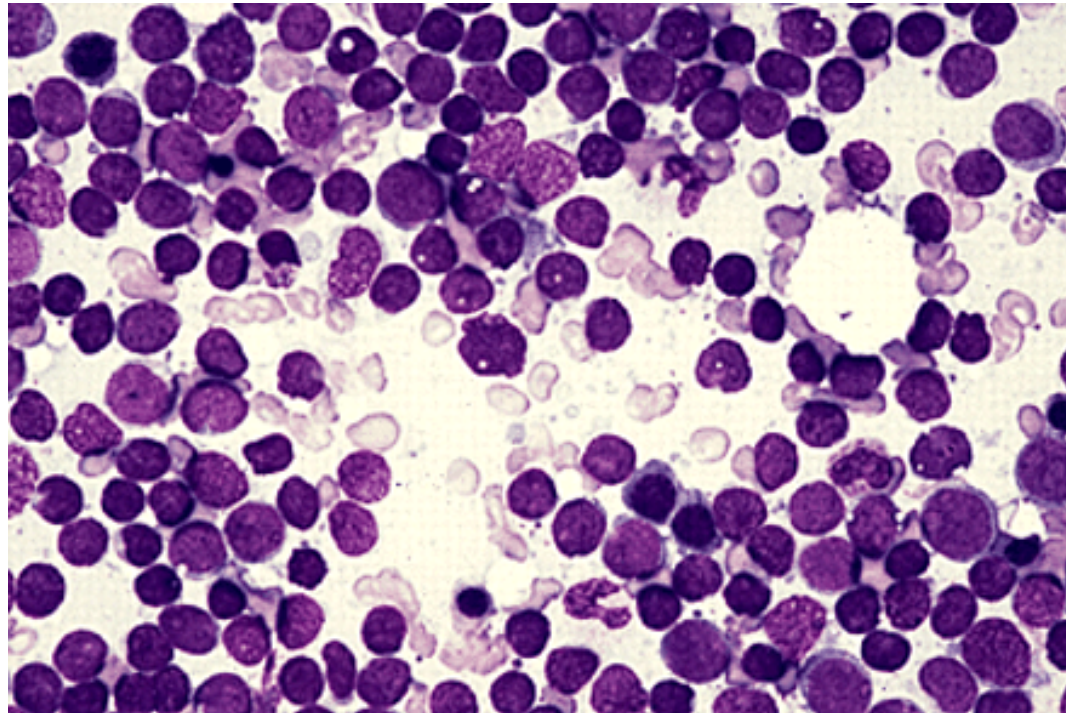
- Etiología desconocida.

Epidemiología

- Neoplasia más común en niños (25%).
- Edad media de presentación: 13 años.
- 2/3 en < 15 años.
- 20% de leucemias en adultos.
- Más común en hombres.
- 3 picos: 15 / 50 / 80
- 6000 casos nuevos/ año en USA.
- 1400 muertes/año en USA.
- Curación 20 – 40%.

Diagnóstico

- Presencia de $> 20\%$ de linfoblastos en médula ósea.



NCCN clinical practice guidelines in oncology, acute lymphoblastic leukemia, version 1.2012.



Inmunohistoquímica

- MPO: Mieloperoxidasa (-).
- TdT: Transferasa deoxinucleotidil terminal (+).

Citometría de flujo

LLA	TdT	CD19	CD10	S Ig
Temprana	+	+	-	-
Pre B	+	+	+	-
B cell	-	+	+/-	+

- Otros: CD20, CD24, CD22, CD21, CD79.
- Células T:
 - Precursores: CD3, CD1a, CD2, CD5, CD4, CD8.
 - Maduras: TCR, CD3

Harrison's manual of oncology, acute lymphoblastic leukemia and lymphoma, Janet E. murphy, ch 29.

Citogenética

- t(9;22): Cromosoma Philadelphia
 - 30% (Más común en adultos)
 - BCR/ABL
- t(8;14) – 1%
- t(4;11) – raro en adultos
- t(1;19).
- t(12;21).
- Hiperdiploidía (> 50 cr) - 2 - 10%
- Hipodiploidía (< 46 cr).

Clasificación OMS

Subtipo	Presentación	FAB
LLA pre – B	75%	L1, L2
LLA células T	20%	L1, L2
LLA células B	5%	L3

Malignancies of lymphoid cells, Harrison's principles of internal medicine ed 18, ch 105, Dan L. Longo. 687-700.

Riesgo

Alto	Bajo
> 60 años	< 30 años
> 30.000 LB/ml o > 100.000 LT/ml.	Leucos < 30.000/ml.
No CR en 4 sem.	CR en < 4 semanas.
T(9;22), t(4;11) t(1;19) hipodiploidía.	T(12;21) Hiperdiploidía trisomía 4, 7, 10.

Acute lymphoblastic leukemia, Karen Seifer, Emmanuel C. Besa, Medscape.



Tratamiento

- Inducción.
- Consolidación
- Mantenimiento.
- Profilaxis del SNC.

Inducción

RC

No RC

QT
consolidación

Considerar
trasplante MO
alógeno

Enfermedad
refractaria

Mantenimiento

Inducción

- Intención: Reducir la carga tumoral a la menor cantidad posible de blastos medulares.
- Vincristina/antraciclina/esteroide/L-asparaginasa/ciclofosfamida/profilaxis SNC.
- Hyper-CVAD x 8.
- AYA: Protocolos inspirados en pediatría.
COG-AALL0031 (vincristina, prednisona, daunorrubicina, asparaginasa).

Respuesta completa

- No blastos o enfermedad extramedular.
 - LAD, esplenomegalia, infiltración piel SNC.
- MO: Hematopoyesis trilinear con $< 5\%$ blastos.
- ANC $> 1000/\text{ml}$.
- Plaquetas $> 100.000/\text{ml}$.
- No recurrencia en 4 semanas.

Consolidación

- Intención: Eliminar potenciales células neoplásicas que continúen después de la inducción.
- Trasplante alogénico de MO: Primera opción en ALL Ph + < 65 años, segunda en Ph -.
- Continuar QT.

Mantenimiento

- Intención: Prevenir recaída.
- Generalmente dura 2 - 3 años.
- Metotrexate semanal/mercaptopurina diaria/vincristina/esteroide mensuales.

Profilaxis SNC

- Radioterapia craneal.
- QT intratecal (metotrexate, citarabina).
- QT sistémica de alta dosis (metotrexate, citarabina, mercaptopurina, L-asparaginasa)

ALL Ph + AYA (15 - 39 años)

- Estudio clínico.
- Inducción con múltiples agentes + TKI.
- Profilaxis SNC a todos.
- Consolidación:
 - Trasplante de MO alogénico.
 - Si no hay donante: QT + TKI.
- Mantenimiento: 2 – 3 años + TKI.

ALL Ph + adulto.

- Estudio clínico.
- Dependiendo de edad/clase funcional.
 - < 65: Como AYA.
 - > 65:
 - Inducción: TKI + esteroides o QT.
 - Consolidación: RC: TKI +/- esteroide o +/- QT.
No RC: Recaída/refractaria.
 - Mantenimiento: QT + TKI (2 – 3 años).

ALL refractaria/recaída

- Ph+: Dasatinib.
Nilotinib.
- Ph -: Clofarabina.
QT basada en citarabina.
Nelarabina
Hyper-CVAD intensificado.

Conclusiones

- Neoplasia hematológica agresiva de células de origen linfoide.
- Muy buen pronóstico en niños.
- Diagnóstico con $> 20\%$ de linfoblastos en MO.
- Requiere citometría de flujo, IHQ y citogenética para caracterizarla y establecer riesgo.
- El tratamiento tiene 3 fases y todos deben recibir profilaxis para compromiso del SNC.

4 mensajes:

- Leucemia aguda = Demasiados blastos en la médula ósea
- 2 categorías principales: LMA vs LLA
- Urgencia hematológica
- Pronóstico pobre en adultos pero bueno en niños

Malignidades del Tejido Linfoide

Leucemias linfoides

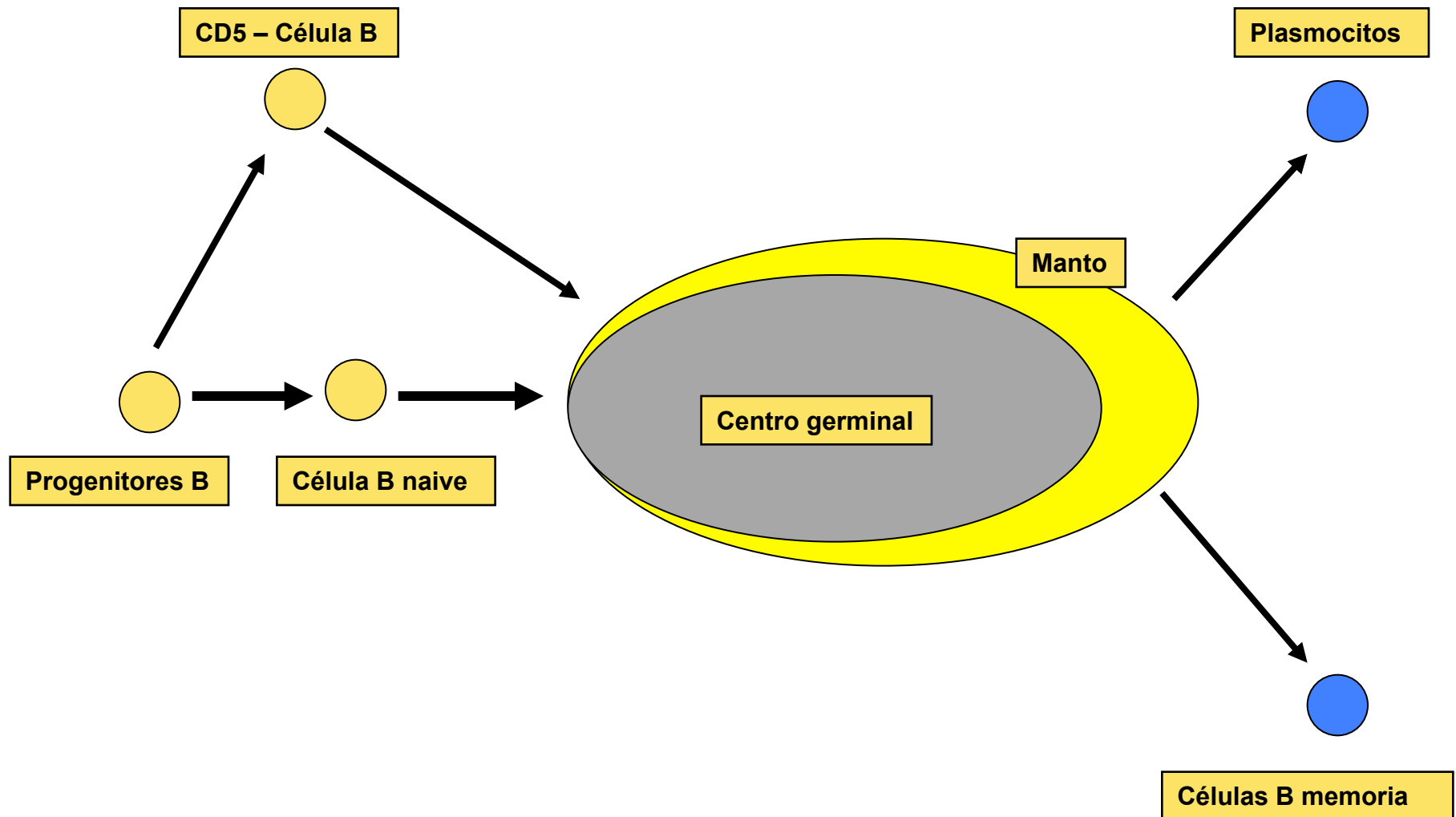
Linfoma de Hodgkin

Linfoma No Hodgkin

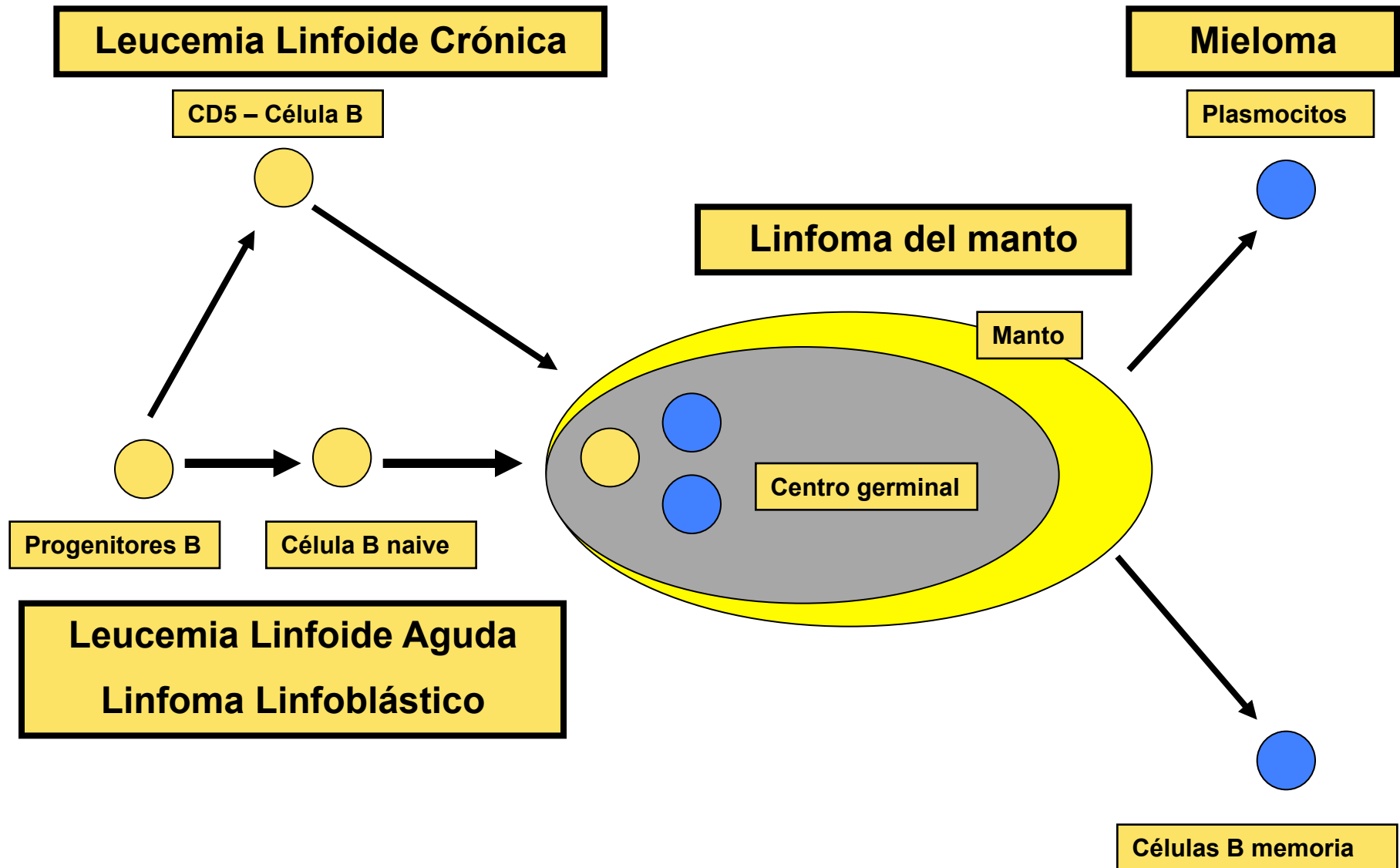
Mieloma Múltiple

Otras discrasias de células plasmáticas

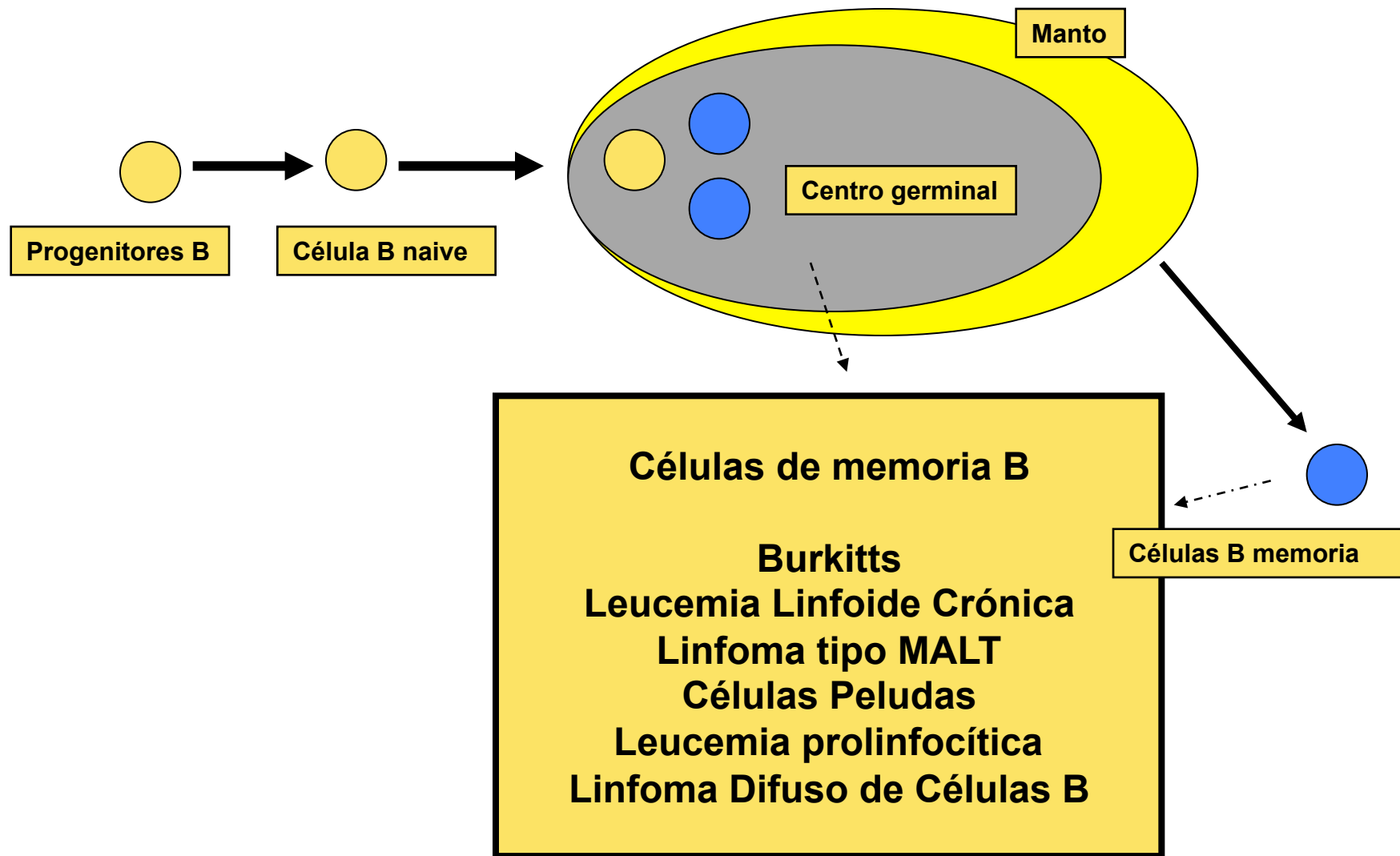
Desarrollo de los linfocitos B



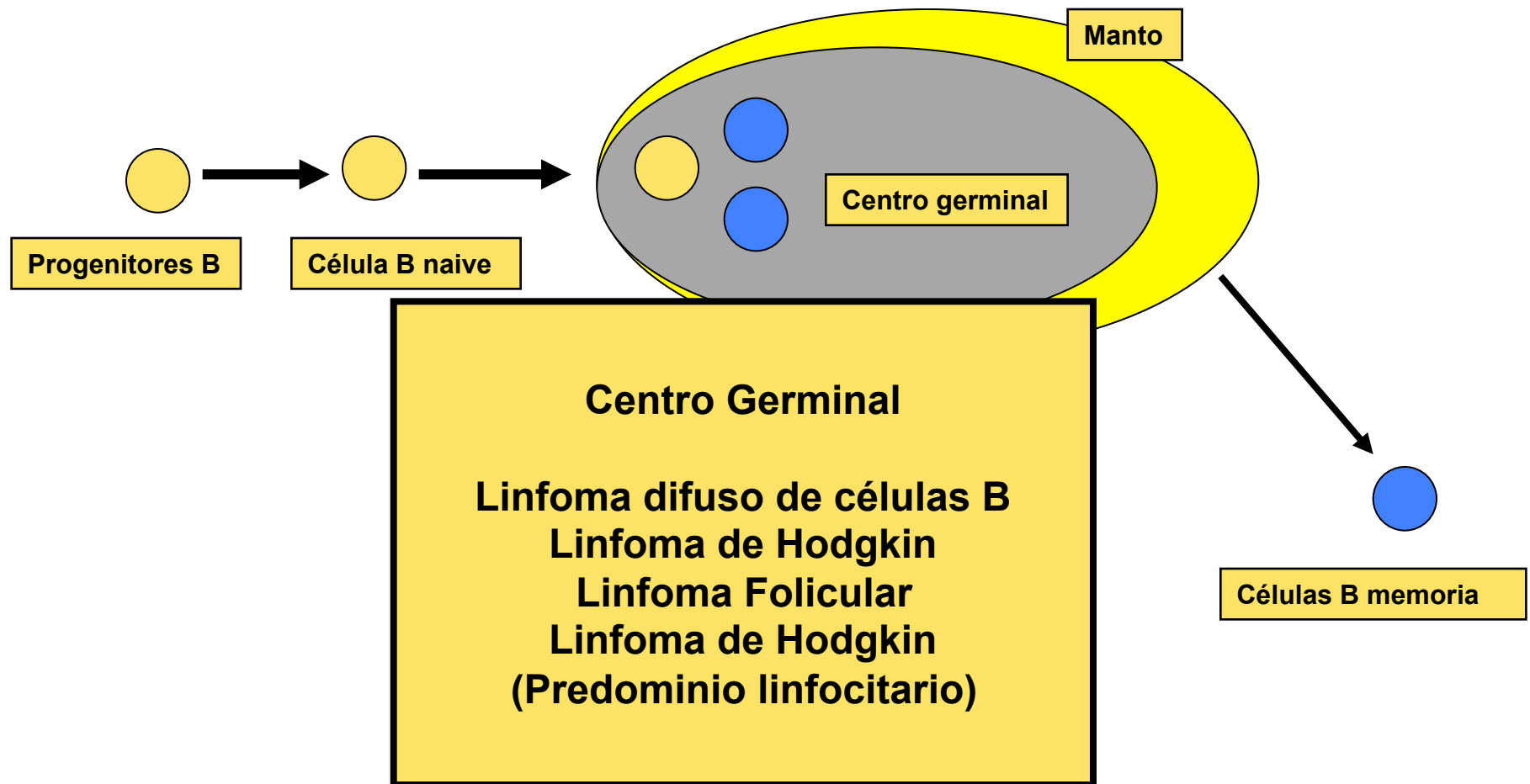
Neoplasias de linfocitos B



Neoplasias de linfocitos B



Neoplasias de linfocitos B



Esquema de diferenciación LINFOIDE de Células B												
Stem-Cell	Pre-Pre-B	Pre-B	Célula B				Imunoblasto	Plasmocitoide		C.Plasmática		
			CD20									
			CD79a									
				CD21								
			CD19									
			slg									
				ClgM					Clg			
			CD10									
			IgH		IgH e IgL							
							43					
34		34		34						38		
	TdT											
			CD22									
			bcl-2					bcl-2				
									CD25	CD56		
			CD45									
	DR											
AUL	C-LLA	PreLLA	1	2	3	4	LCL	WM	HCL	Mieloma		
1. LLA B, Burkitt, 2. Linfoma del Manto, Leucemia linfoide crónica, 3. Linfoma folicular, 4. Linfoma tipo Malt, Linfoma Monocitoide												

Linfomas

- Proliferación clonal de linfocitos neoplásicos
- Compromiso nodal, extranodal o ambos
- Usualmente es una enfermedad sistémica
- Fenotipo B o T (pero no ambos)
- Fenotipo B es más común (> 80%)

Epidemiología Linfomas

- Quinta neoplasia más común
- Duplicado su incidencia de 1973 – 2003
– SIDA ?
- Más común en hombres
- Más común en > 50 años (Linfoma No Hodgkin y Hodgkin)
- Pico de incidencia en adolescentes para Linfoma de Hodgkin

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA PRESENTACIÓN DE LOS SUBTIPOS MÁS COMUNES DE LINFOMAS NO HODGKIN

Tipo de linfoma	Edad	% ♂	% Estadío Ann-Arbor				% B	% MO	% Puntaje de IPI			OS5 %
			1	2	3	4			0/1	2/3	4/5	
Linfocítico pequeño	65	53	4	5	8	83	33	72	23	64	13	51
Linfoplasmocítico	63	53	7	13	7	73	13	73	16	69	15	59
Marginal Extranodal MALT	60	48	39	28	2	31	19	14	44	48	8	74
Marginal Nodal	58	42	13	13	34	40	37	32	60	27	13	57
Folicular	59	42	18	15	16	51	28	42	45	48	7	72
Manto	63	74	13	7	9	71	28	64	23	54	23	27
Difuso de célula B grande	64	55	25	29	13	33	33	16	35	46	19	46
Mediastinal de células B grande	37	34	10	56	3	31	38	3	52	37	11	50
Burkitt	31	89	37	25	0	38	22	33	57	29	14	44
Linfoblástico T	28	64	0	11	14	75	21	50	33	41	26	26
Anaplásico Células grandes T	34	69	19	32	10	39	53	13	61	18	21	77
Células T Periférico	61	55	8	12	15	65	50	36	17	52	31	25

%B: Porcentaje de pacientes com síntomas B. %MO: Porcentaje com compromiso de medula ósea. OS5: Sobrevida a 5 años. **Referencia:** Referencias: Bierman PJ, Harris NL, Armitage JO. Non-Hodgkin's Lymphomas, In *Cecil Textbook of Medicine*, L Goldman, D Ausiello (eds). Philadelphia, Saunders, 2004

Factores Predisponentes para Linfoma No Hodgkin

<p>Genéticos</p>	<p>Wiskott-Aldrich Ataxia telangiectasia Inmunodeficiencia combinada severa Klinefelter Chediak-Higashi</p>
<p>Químicos o Medicamentos</p>	<p>Fenitoina Dioxina, Fenoxiherbicidas Radiación Quimioterapia antineoplásica previa</p>
<p>Virus</p>	<p>Epstein-Barr: Burkitt, Postrasplante, Primario del sistema nervioso central, Linfoma de Hodgkin, Algunos linfomas de células T HTLV-I: Leucemia linfoma C. T del Adulto HIV: Linfoma difuso de células grandes, Linfoma tipo Burkitt HCV: Linfoma linfoplasmocítico Herpesvirus Humano 8: Linfoma primario de cavidades, Enfermedad de Castleman multicéntrica</p>
<p>Bacteria</p>	<p>Helicobacter pylori: MALT estómago</p>
<p>Autoinmunes</p>	<p>Tiroiditis de Hashimoto Síndrome de Sjogren Sprue Celíaco Artritis reumatoidea Lupus eritematoso sistémico</p>
<p>Inmunosupresión</p>	<p>SIDA Inmunosupresión post-trasplante Inmunosupresión congénita</p>

Agentes infecciosos asociados a neoplasias linfoides

- **Epstein-Barr**
 - Burkitt
 - PTLD
 - Linfoma 1º SNC
 - L. Hodgkin
 - Extranodal NK/T
- **HTLV-1**
 - ATL
- **HIV**
 - DLBCL
 - Burkitt
- **HCV**
 - Linfoma linfoplasmocítico
- **H. pylori**
 - Gastric MALT
- **HSV-8**
 - L. 1º de cavidades
 - Castleman multicéntrica

Biología molecular de las neoplasias linfoides

Translocaciones recurrentes en neoplasias linfoides

Genes de Inmunoglobulinas



Genes de proliferación



K: Kappa
H: Ig pesada
L: Lambda
m: c-Myc
b: bcl-2
c: bcl-1/ciclina-D

Genes de Inmunoglobulinas



t(8;14): Burkitt

Genes de proliferación



K: Kappa
H: Ig pesada
L: Lambda
m: c-Myc
b: bcl-2
c: bcl-1/ciclina-D

Genes de Inmunoglobulinas



t(14;18): Folicular

Genes de proliferación



K: Kappa
H: Ig pesada
L: Lambda
m: c-Myc
b: bcl-2
c: bcl-1/ciclina-D

Genes de Inmunoglobulinas



t(11;14): Manto

Genes de proliferación



K: Kappa
H: Ig pesada
L: Lambda
m: c-Myc
b: bcl-2
c: bcl-1/ciclina-D

Genes de Inmunoglobulinas



t(2;8): Burkitt
t(8;14): Burkitt
t(14;22): Burkitt

Genes de proliferación



K: Kappa
H: Ig pesada
L: Lambda
m: c-Myc
b: bcl-2
c: bcl-1/ciclina-D

Translocaciones en linfomas

- t(8;2): Burkitt (c-myc)
- t(8;14): Burkitt (c-myc)
- t(8;22): Burkitt (c-myc)
- t(11;14): Manto (bcl-1/Ciclina D)
- t(14;18): Folicular (bcl-2)
 - Cromosomas 2, 14 y 22: Inmunoglobulinas

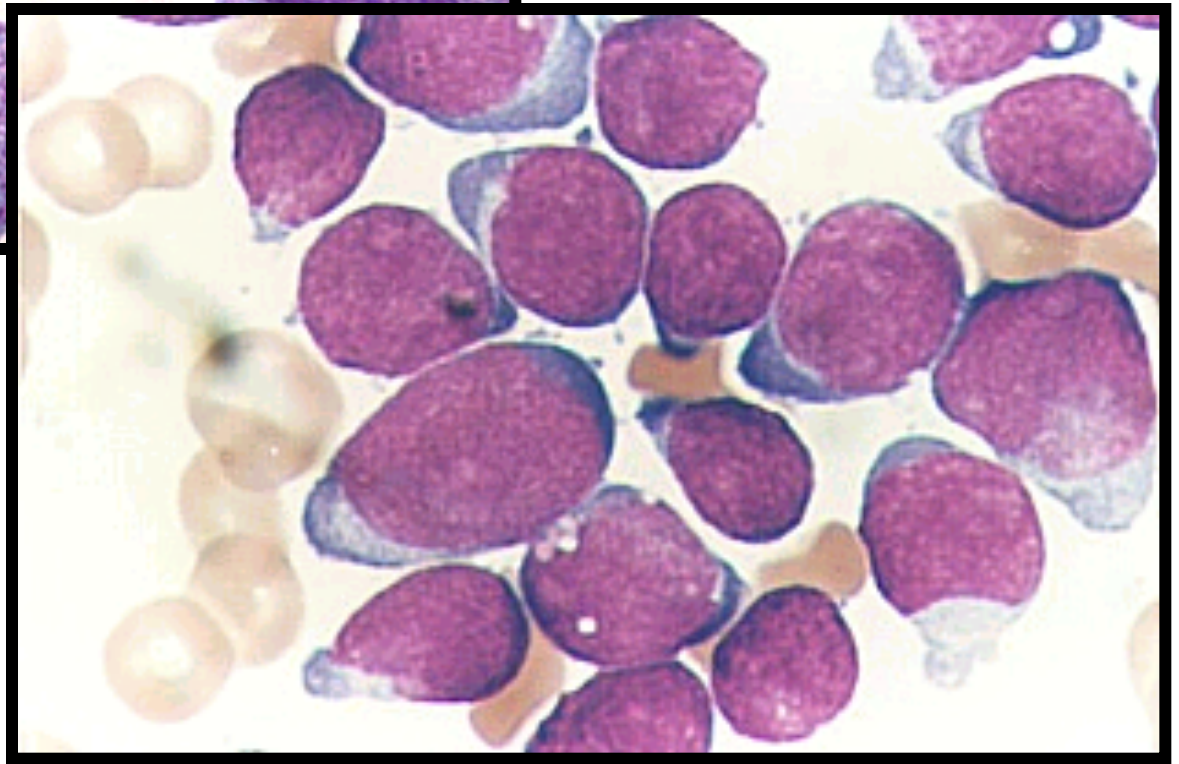
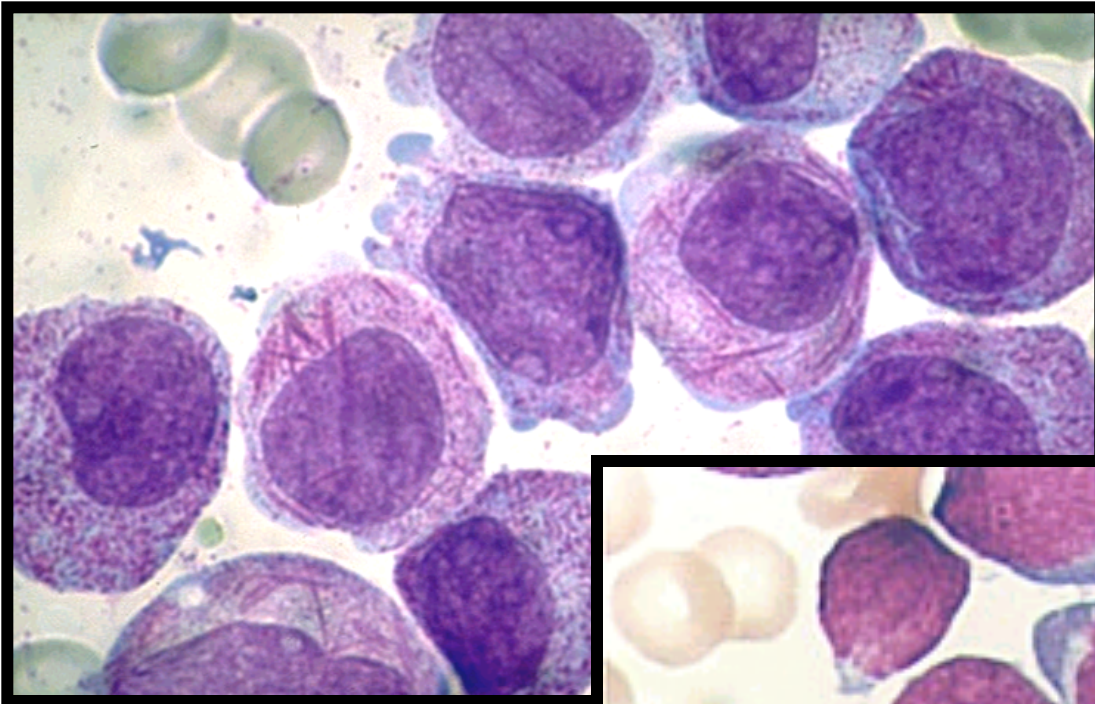
- t(2;5): ALK

Definiciones

- Linfoma:
 - Tumor maligno de tejido linfoides
- Leucemia:
 - “Sangre blanca” : Neoplasia maligna de la célula madre hematopoyética que causa proliferación de leucocitos
 - Blastos – formas inmaduras (Aguda)
 - Células de apariencia más diferenciada (Crónica)
 - Granulocitos (mieloide)
 - Linfocitos (linfoide)

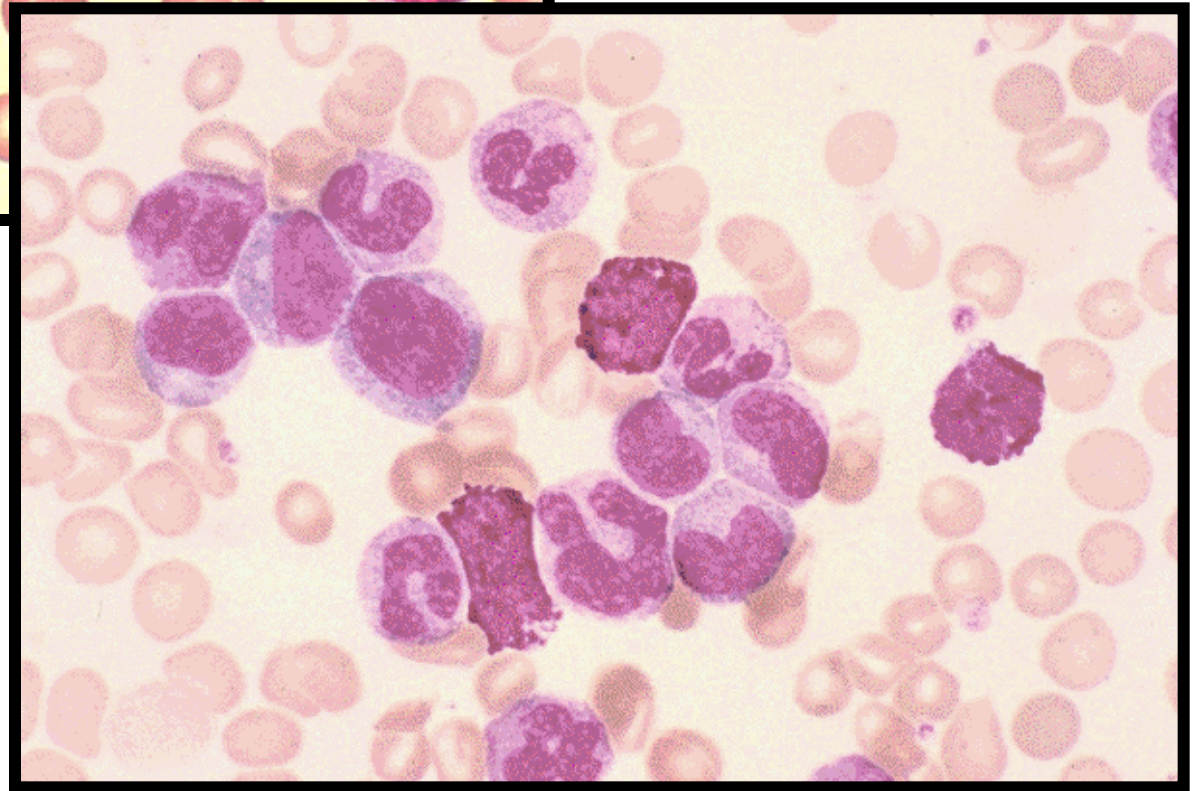
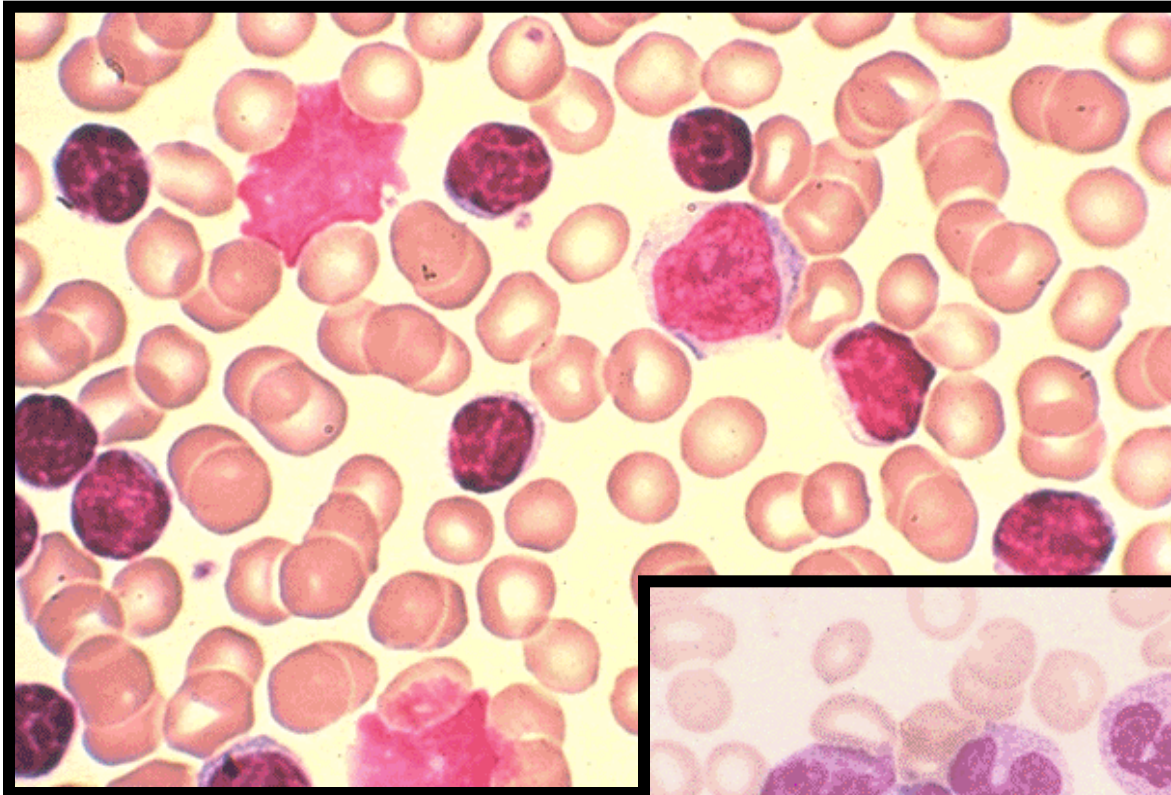
Definiciones

- Leucemia aguda:
 - Leucemia en donde el elemento celular que prolifera es inmaduro (blastos).
 - > 20% de blastos en la médula ósea.
 - Mieloide
 - si exhibe morfología o marcadores de granulocitos o sus precursores
 - Linfoide
 - si exhibe morfología o marcadores de linfocitos o sus precursores
 - Bifenotípica
 - si exhibe marcadores de ambas estirpes



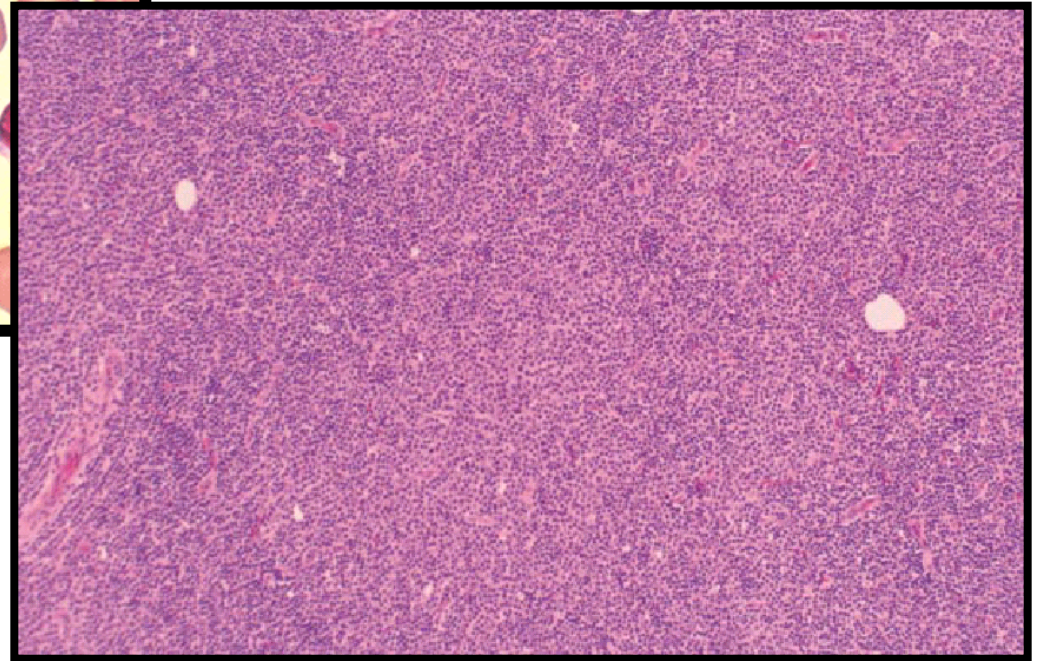
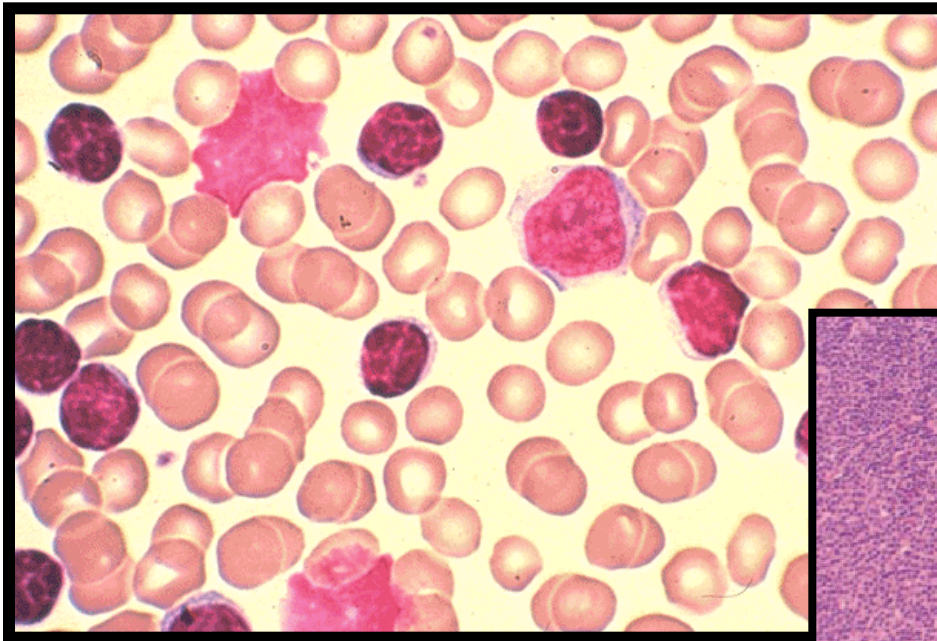
Definiciones

- Leucemia crónica:
 - Leucemia en donde el elemento celular que prolifera exhibe diferenciación similar a la normal.
 - Linfoide
 - Si la célula que domina es similar en apariencia y en marcadores a los linfocitos maduros
 - Mieloide
 - Si las células que proliferan son similares a los precursores de los granulocitos



- LLA / ALL
 - Leucemia Linfoide Aguda
- LLC / CLL
 - Leucemia Linfoide Crónica
- LMC / CML
 - Leucemia Mieloide Crónica
- LMA / AML
 - Leucemia Mieloide Aguda

Leucemia Linfocítica Crónica / Linfoma Linfocítico



Leucemia linfóide crónica

CLL / LLC

Leucemia linfoide crónica

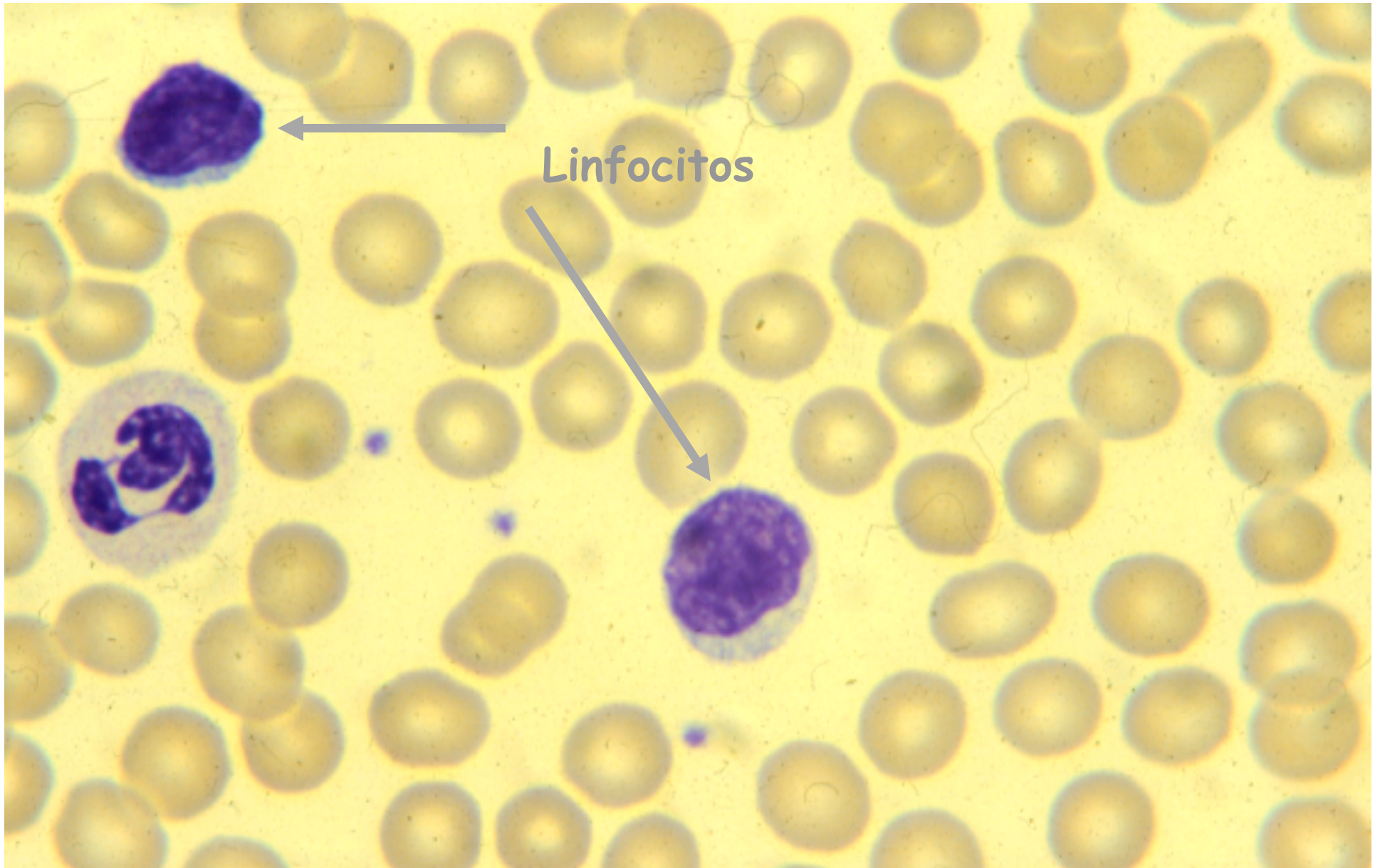
- La leucemia más común en adultos
- No afecta a niños
- Constituye aproximadamente 25% de las leucemias
- Edad mediana: 65 años
- Acumulación de las células B neoplásicas
 - Linfocitosis
 - Falla de la medula ósea
 - Linfadenopatía
 - Esplenomegalia
 - Inmunopatía

LLC – Aspectos Clínicos

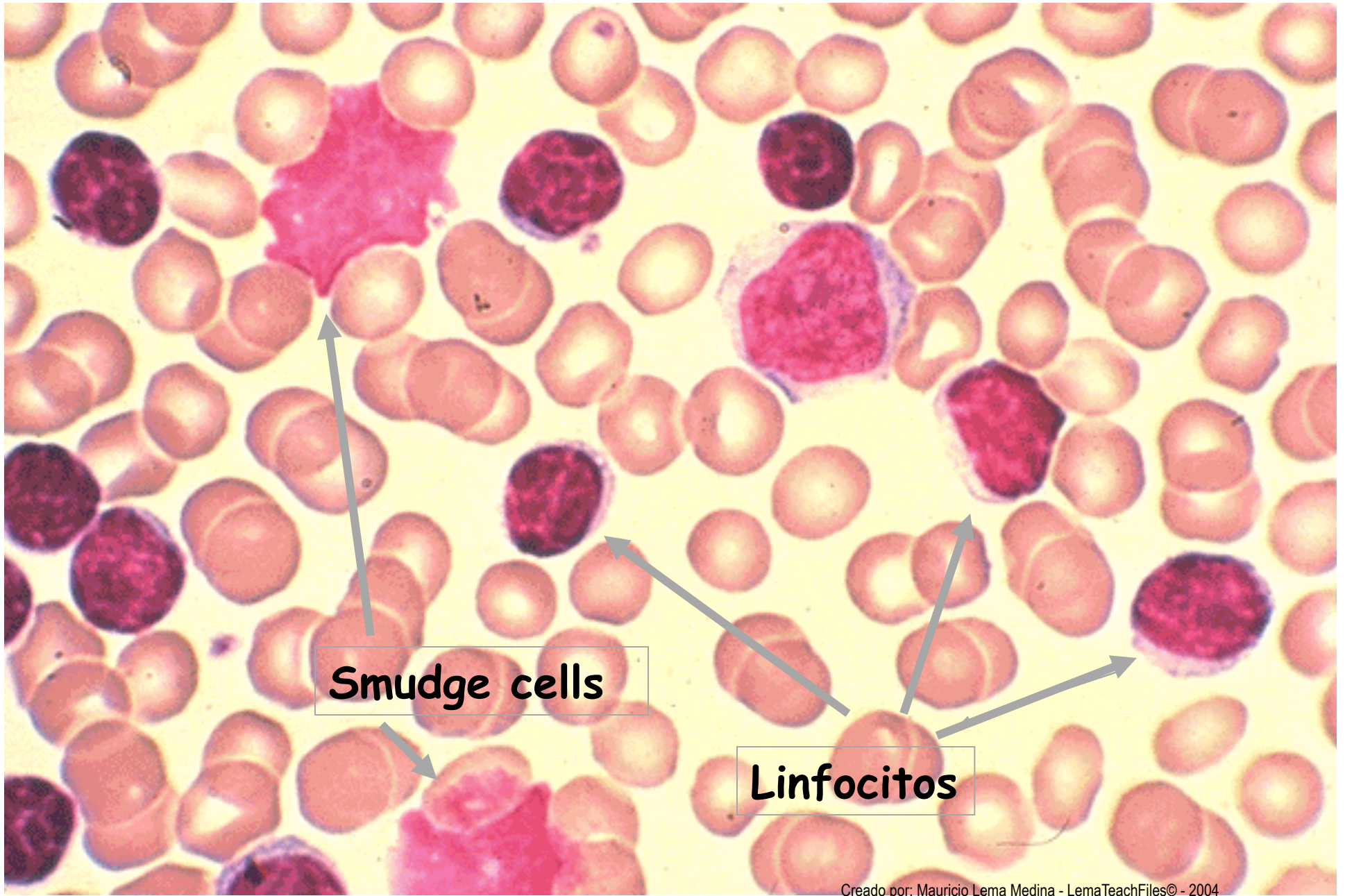
- Hallazgo fortuito
- Falla medular
- Síntomas
 - Pérdida de peso
 - Sudoración nocturna
 - Fiebre
- Linfadenopatía
- Esplenomegalia y hepatomegalia

LLC - Diagnóstico

- Incremento en los linfocitos sanguíneos
 - Más de 4000/mm³
- Demostrar un clon de células B con el inmunofenotipo apropiado
 - Análisis de los marcadores de membrana
 - Estudios de genéticos de inmunoglobulinas



Linfocitos



Smudge cells

Linfocitos

Inmunofenotipos de las neoplasias que afectan los linfocitos B maduros

Tipo	CD10	smlg	CD5	CD43	CD22	CD23	CD25	FMC7	CD103	CD11c
LLC	-		+	+		+			-	
Inmunocitoma	-	++			+	-		+	-	
L.Prolinfocítica		++		+	+		-	+	-	-
L.C. Vellozas	-	++	-	+	+	-	+	+	+	+
LELV		++		+	+			+		
L. Marginal	-	++	-				-	+	-	
L. del Manto		++	+	+		-	-		-	-
L. Folicular		++		-			-	+	-	-

Todos expresan marcadores Pan-B como CD19 y CD20, HLD DR Clase II, smlg: Inmunoglobulina en membrana. LLC: Leucemia linfoide crónica, LELV: Linfoma esplénico con linfocitos vellosos. Los campos vacíos significa que la expresión es variable

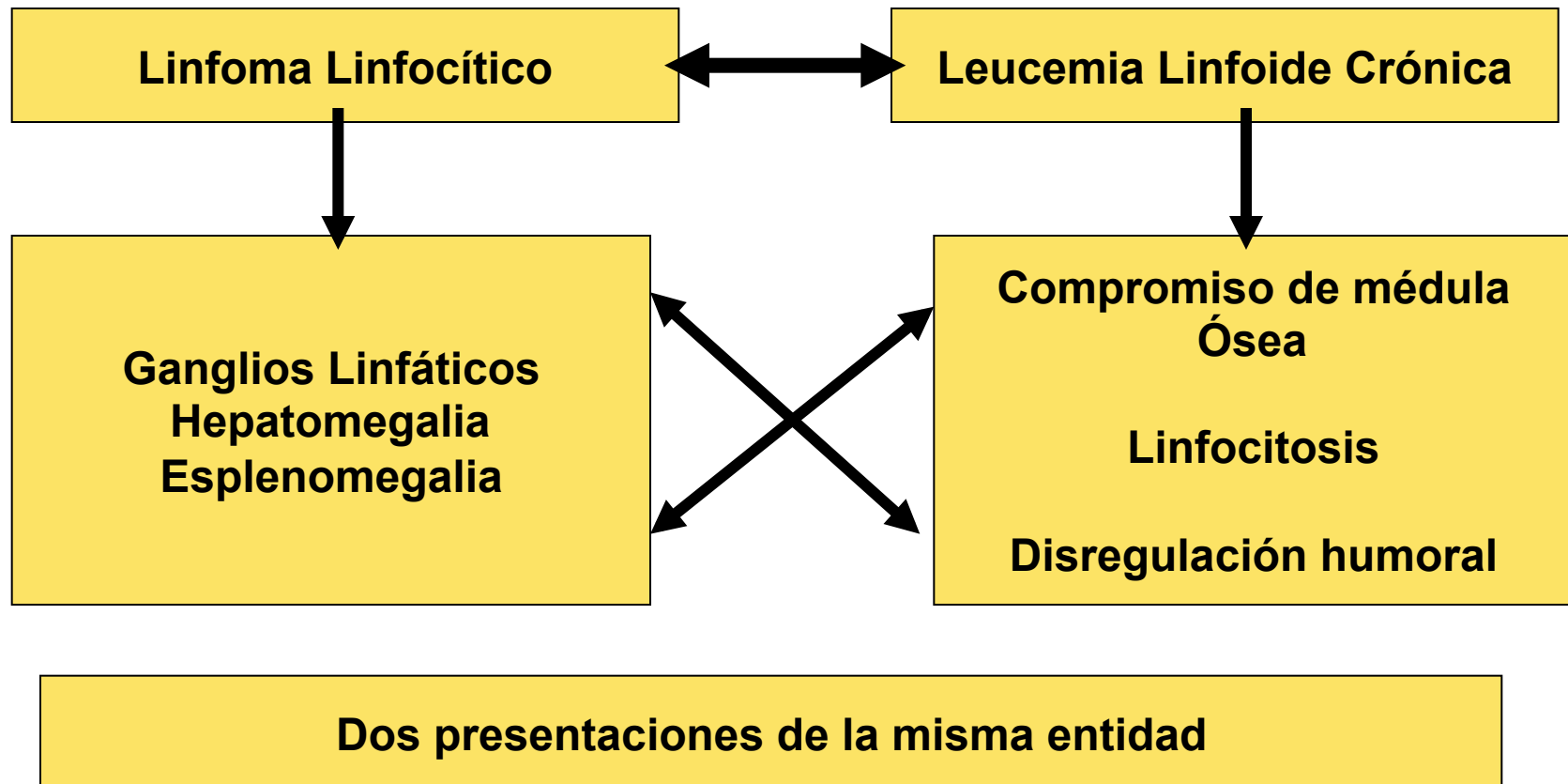
Estadificación de Leucemia Linfocítica Crónica - Rai

Estadio	Descripción	Sobrevida mediana
0	Linfocitosis sólo	14 años
I	Linfocitosis y linfadenopatía	
II	Linfocitosis con esplenomegalia o hepatomegalia (o ambas)	7.5 años
III	Linfocitosis y anemia (Hemoglobina < 11 gr/dL)	2.5 años
IV	Linfocitosis y trombocitopenia (Plaquetas < 100.000/mm ³)	

LLC - Complicaciones

- Falla en la inmunidad celular y humoral
 - Infecciones oportunistas
 - eg herpes, pneumocystis, bacteria, fungi
- Enfermedad autoinmune
 - Anemia Hemolítica autoinmune (anticuerpos Ig G)
 - Trombocitopenia Inmune
 - Aplasia pura de células rojas

Continuo de las neoplasias linfoides



Linfoma linfocítico

SLL (Small lymphocytic
lymphoma)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA PRESENTACIÓN DE LOS SUBTIPOS MÁS COMUNES DE LINFOMAS NO HODGKIN

Tipo de linfoma	Edad	% ♂	% Estadío Ann-Arbor				% B	% MO	% Puntaje de IPI			OS5 %
			1	2	3	4			0/1	2/3	4/5	
Linfocítico pequeño	65	53	4	5	8	83	33	72	23	64	13	51
Linfoplasmocítico	63	53	7	13	7	73	13	73	16	69	15	59
Marginal Extranodal MALT	60	48	39	28	2	31	19	14	44	48	8	74
Marginal Nodal	58	42	13	13	34	40	37	32	60	27	13	57
Folicular	59	42	18	15	16	51	28	42	45	48	7	72
Manto	63	74	13	7	9	71	28	64	23	54	23	27

%B: Porcentaje de pacientes con síntomas B. %MO: Porcentaje con compromiso de medula ósea. OS5: Sobrevida a 5 años. **Referencia:** Referencias: Bierman PJ, Harris NL, Armitage JO. Non-Hodgkin's Lymphomas, In *Cecil Textbook of Medicine*, L Goldman, D Ausiello (eds). Philadelphia, Saunders, 2004

Tratamiento de leucemia linfoide crónica / linfoma linfocítico

Principios de tratamiento

Leucemia linfocítica crónica

- Incurable (excepto con alotrasplante)
- No requiere tratamiento en pacientes sin síntomas y sin falla medular
- Control de la enfermedad con quimioterapia es el objetivo en pacientes sintomáticos

Linfoma linfocítico

- Indicaciones de tratamiento antineoplásico
 - Anemia (no inmune)
 - Trombocitopenia (no inmune)
 - Complicaciones mecánicas (o inminencia)
 - Obstrucción intestinal
 - Obstrucción de vía aérea
 - Obstrucción de vías urinaris
 - Síntomas

Linfoma linfocítico

- Quimioterapia de primera línea
 - Rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD20)
 - Fludarabina
 - Clorambucilo
 - Bendamustina
- Considerar alotrasplante en pacientes jóvenes, como opción curativa

Leucemia linfoide crónica

- Temprana – Linfocitosis (> 10 años)
- Intermedio - Con linfadenopatía, o hepatoesplenomegalia (7 años)
- Avanzada – falla medular (2.5 años)

Linfoma linfocítico

- IPI bajo – Supervivencia a 5 años: >75%
- IPI alto – Supervivencia a 5 años: 40%

LINFOMA LINFOCÍTICO / LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA

Frecuencia	30% de las Neoplasias linfoides, Más común por larga sobrevida
Grupo	Ejemplo clásico del linfoma bajo grado
Presentación	Varía desde linfocitosis asintomática hasta linfadenopatías y megalias
Inmunofenotipo	Marcadores de células B como CD 20. Exhibe CD5 positivo
Pronóstico	No se cura con la tecnología contemporánea
Tratamiento óptimo	Observación en pacientes asintomáticos y sin citopenias. Quimioterapia de intensidad variable en pacientes con anormalidades reales o inminentes: Clorambucilo, Fludarabina, Bendamustina, Rituximab
Trasplante autólogo	No está indicado
Trasplante alogénico	Pacientes cuidadosamente seleccionados

Linfoma de Hodgkin

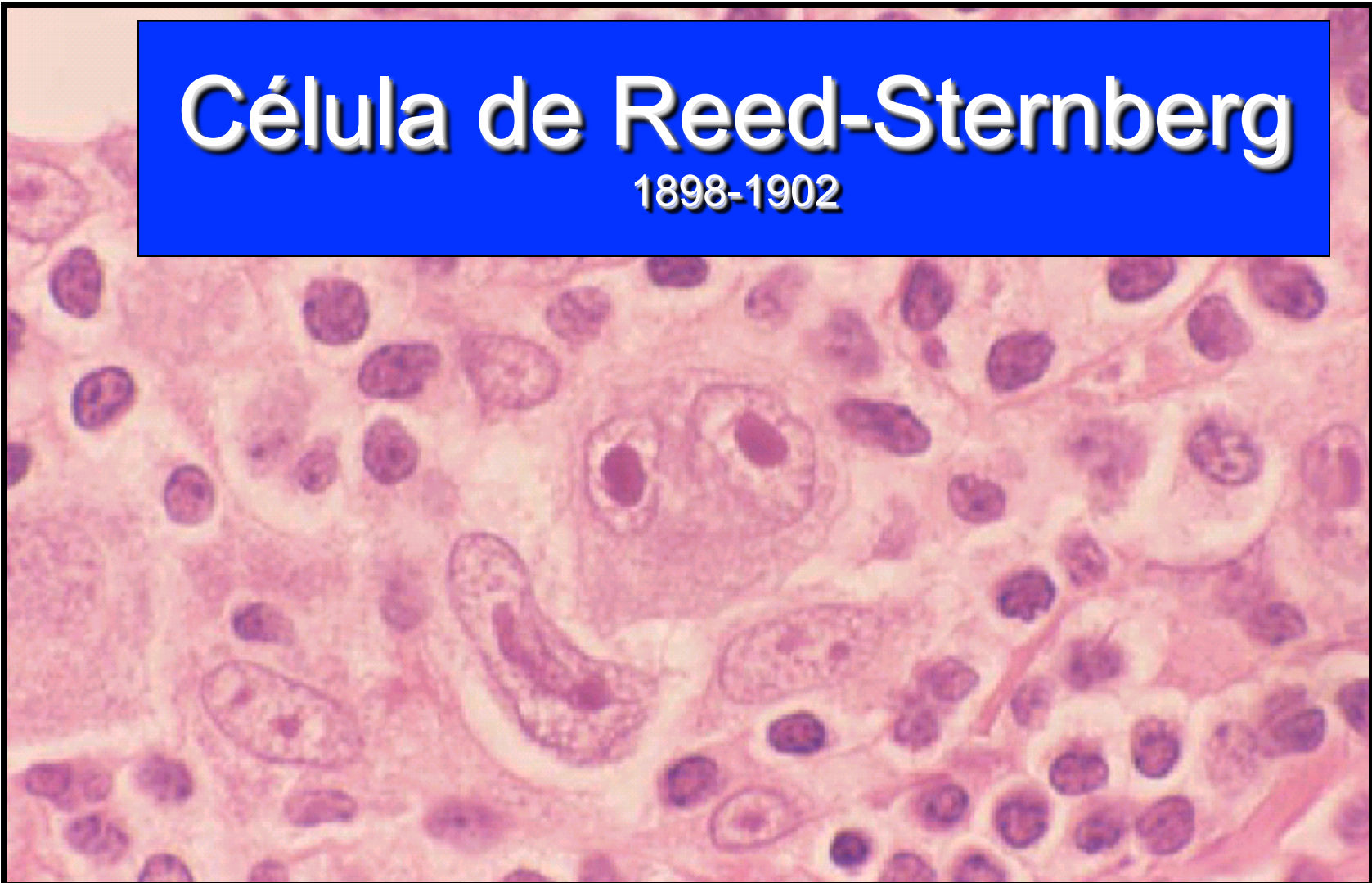


Thomas Hodgkin

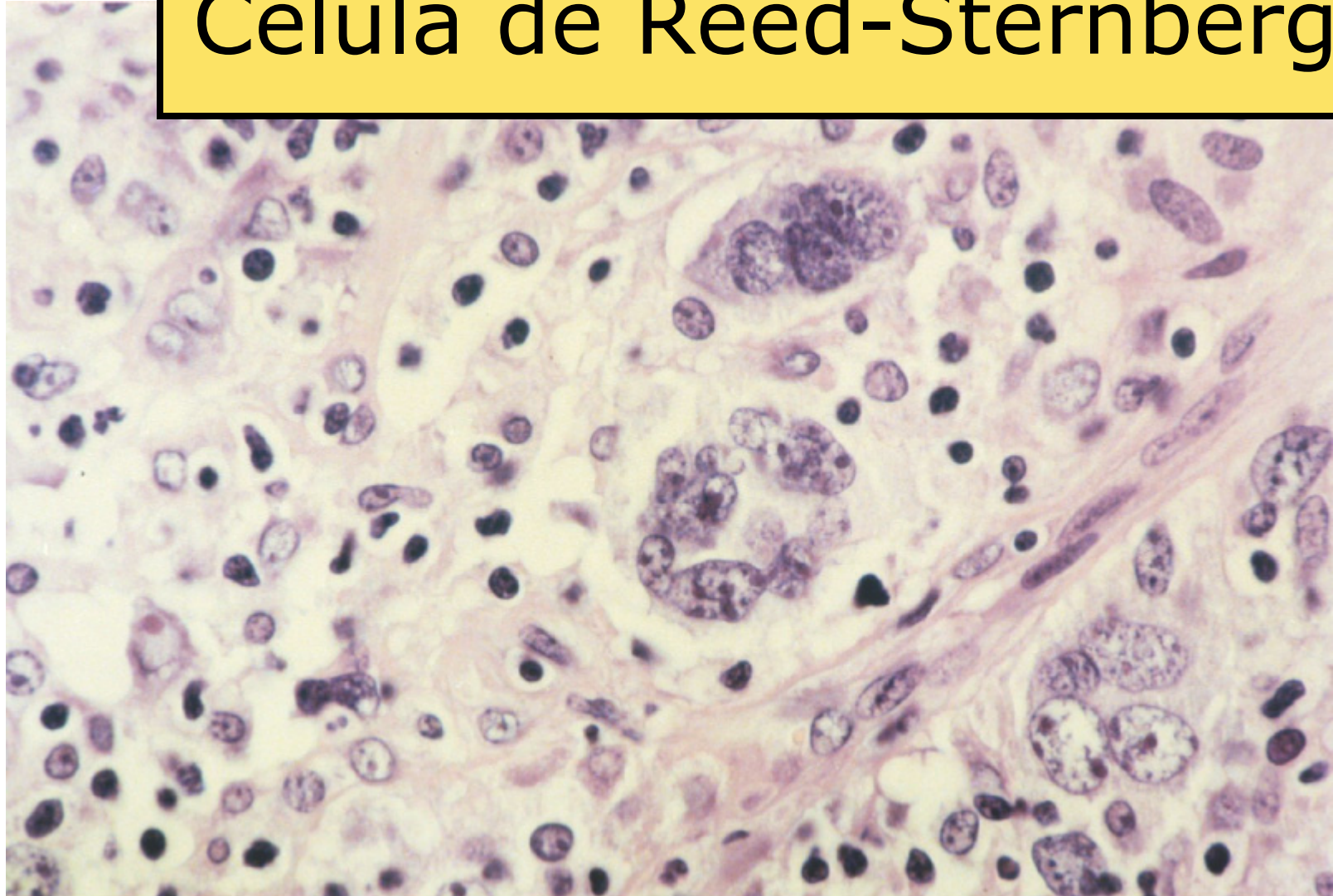
- Adenopatías
- Esplenomegalia
- Muerte

Célula de Reed-Sternberg

1898-1902



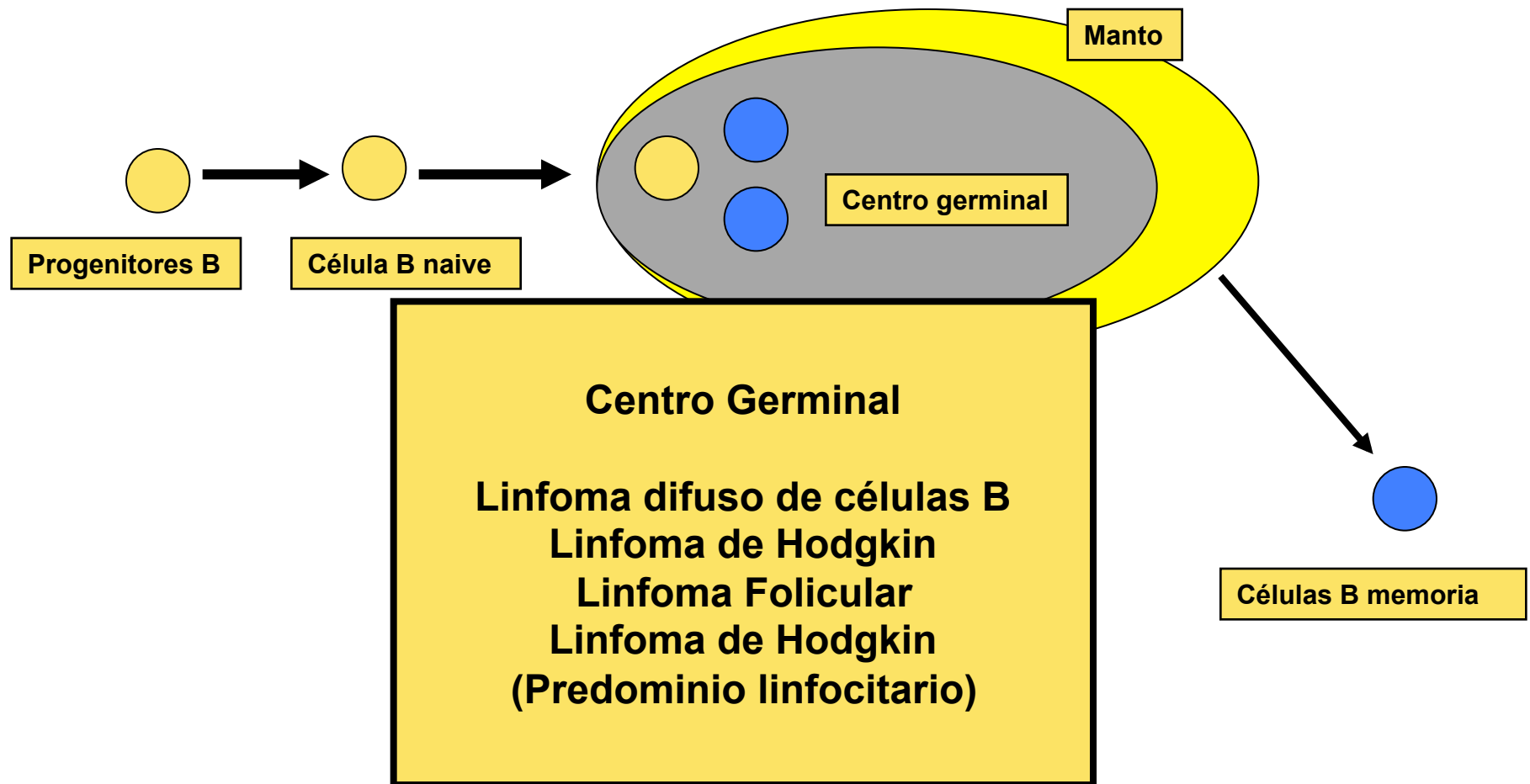
Célula de Reed-Sternberg



Mosby items and derived items © 2006 by Mosby, Inc.

Creado por: Mauricio Lema Medina - LemaTeachFiles© - 2004

Neoplasias de linfocitos B



Epidemiología

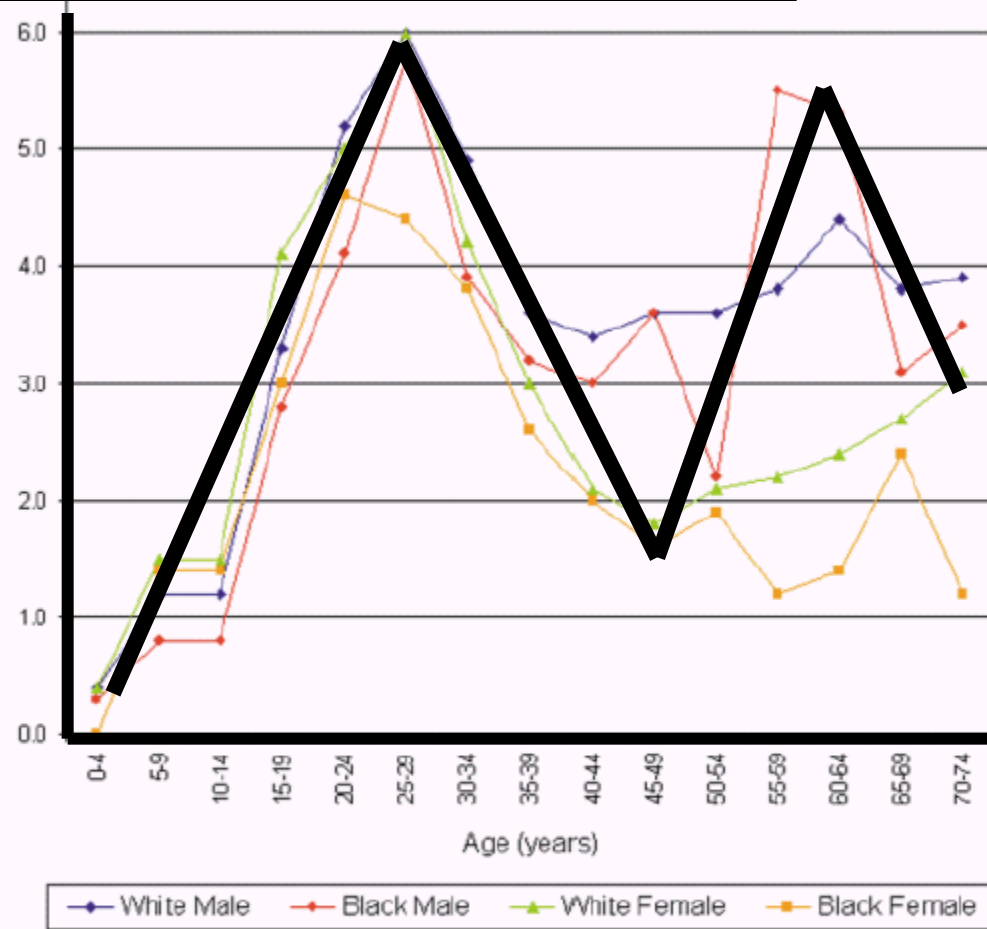
5 veces menos común que los linfomas
no Hodgkin

Bimodal

15-35 años (Esclerosis Nodular)

> 50 años (Celularidad mixta)

Linfoma de Hodgkin



Edad (años)

Linfoma de Hodgkin

- Expansión ordenada – contigua
- Compromiso central y axial
- Raro compromiso del círculo de Waldeyer o mesentérico
- Enfermedad extranodal rara
- Frecuentes síntomas B
 - Fiebre
 - Sudoración nocturna
 - Pérdida de peso

Características clínicas entre Linfoma de Hodgkin

Linfoma de Hodgkin	
Diseminación ordenada, contigua	
Compromiso de ganglios linfáticos centrales y axiales.	
Compromiso mesentérico raro (o tardío)	
Compromiso del círculo de Waldeyer raro (o tardío)	
Presentación extranodal rara	

Linfoma de Hodgkin - Clásico

Tipo Histológico	%	Clínica
Esclerosis nodular	40-80%	Mujeres < 45 años Estadío II Mediastino Curso indolente
Celularidad mixta	20-40%	Estadíos más avanzados Curso agresivo
Predominio linfocitario nodular	2-10%	Curso largo e indolente 10% evolucionan a linfoma no Hodgkin agresivo Sobrevida larga
Depleción linfocitaria	Raro	Curso AGRESIVO Distinguir de otras neoplasias

Clasificación del Linfoma de Hodgkin – REAL (Revised European American Lymphoid Neoplasms) – 1994

Predominio linfocitario

Celularidad mixta

Esclerosis nodular

Depleción linfocitaria

Rico en linfocitos-clásico (posiblemente se trata de un linfoma no Hodgkin)

CD 15 + (80%) (Leu M1)
CD 30 + (Ki-1)
CD 45 – (LCA)
CD 20 – (Célula B)

CD 15 – (Leu M1)
CD 30 – (Ki-1)
CD 45 + (LCA)
CD 20 + (Célula B)

Estadificación de Linfomas de Ann Arbor (Simplificada)

Estadío	Descripción
I	Compromiso ganglionar de un sitio o conglomerado
II	Compromiso ganglionar de más de un sitio del mismo lado del diafragma
III	Compromiso ganglionar en ambos (arriba y abajo) lado del diafragma
IV	Compromiso extranodal
A	No síntomas B
B	Presencia de alguno de los siguientes: 1.Fiebre mayor de 38 grados Celsius no explicada por infección. 2.Sudoración nocturna profusa. 3.Pérdida de peso de más del 10% en 6 meses sin dieta

Maniobras de Estadificación

TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis Contrastado
Médula ósea

Punción lumbar

L. Burkitt, Linfoblástico, Célula grande + médula ósea+

Otros tests

Hemograma completo

Deshidrogenasa láctica

Beta 2 microglobulina

Electroforesis de proteínas plasmáticas

Calcio, ácido úrico, química sanguínea, pruebas hepáticas, renales

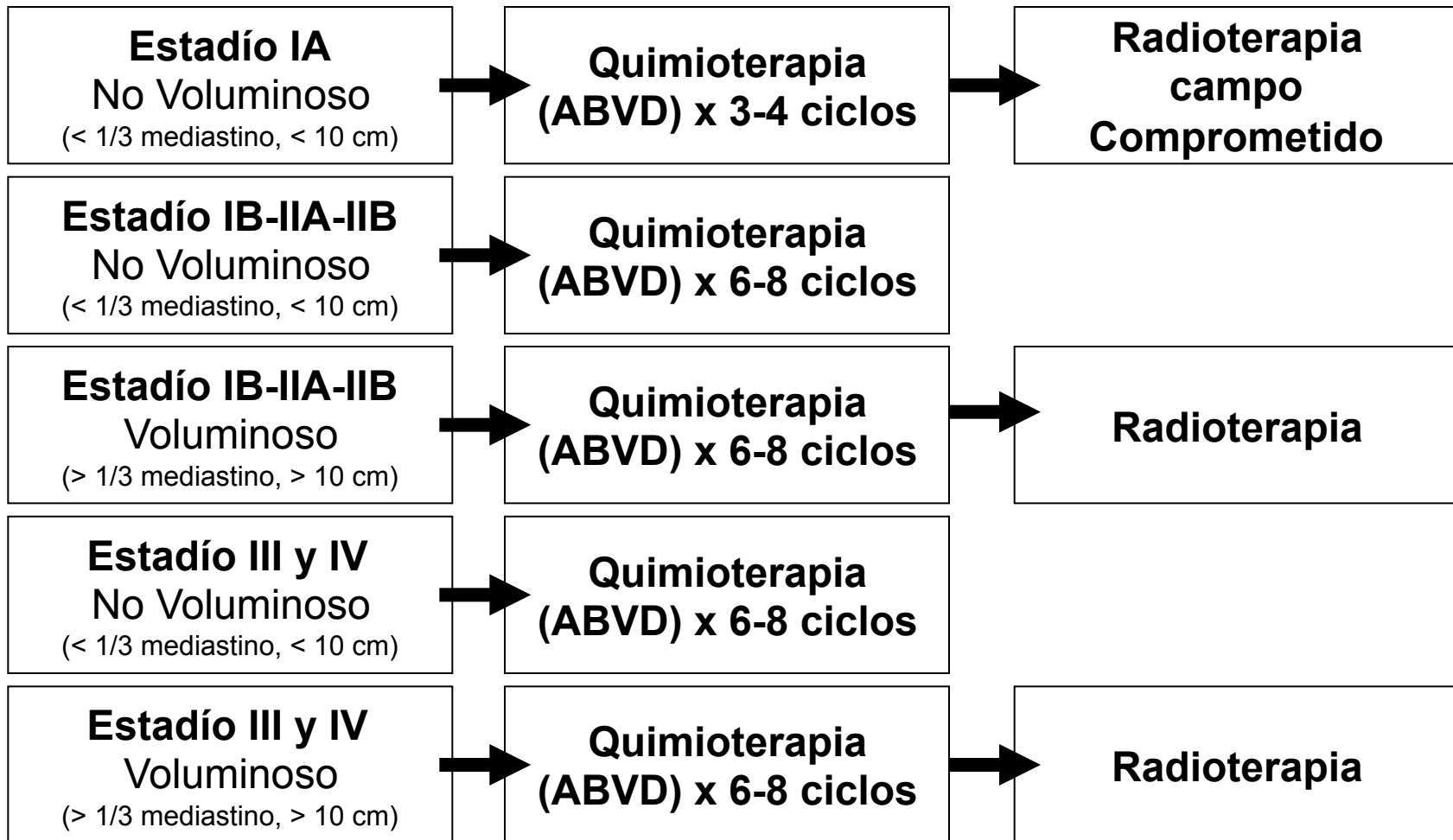
Albúmina (L. Hodgkin)

Eritrosedimentación globular (L. Hodgkin)

Ecocardiografía

VIH

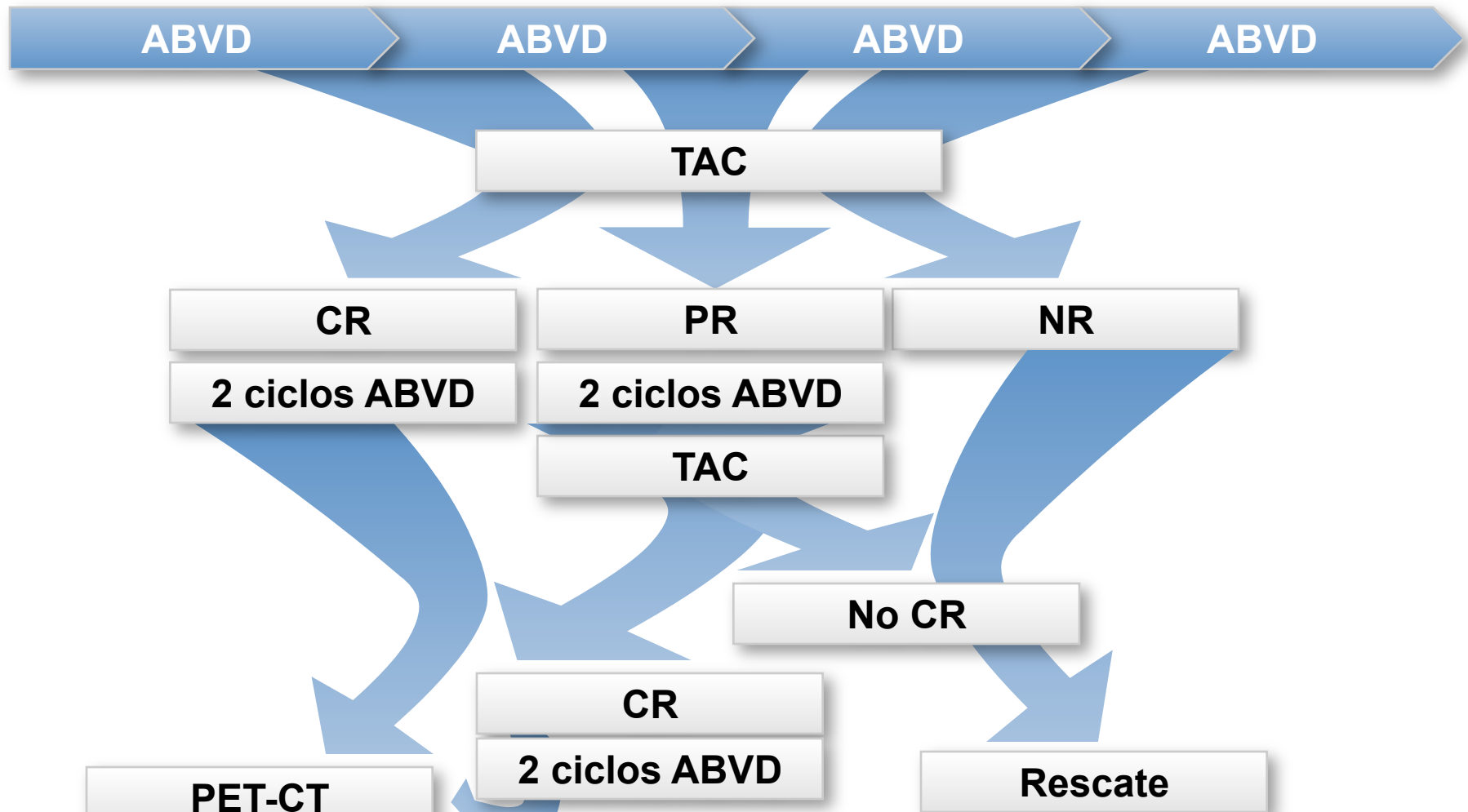
Tratamiento Linfoma de Hodgkin



ABVD: Doxorrubicina + Bleomicina + Vinblastina + Dacarbazina

Nota: La radioterapia en estadios avanzados sin enfermedad voluminosa es altamente controvertida.

Linfoma de Hodgkin Avanzado



A la semana 6-8 de terminada el ABVD

ABVD: Doxorrobucina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina

CR: Complete response

PR: Partial response

NR: No response / progression

MLM clinicalpathways®

LINFOMA DE HODGKIN	
Frecuencia	1% de las neoplasias
Presentación	Linfadenopatía axial o central con crecimiento contiguo con o sin síntomas B
Inmunofenotipo	CD 30 positivo; CD 15 y CD 20 frecuentemente positivo
Pronóstico	Curación del 45%-80% según el perfil de riesgo al diagnóstico
Tratamiento óptimo	Quimioterapia combinada con ABVD, con o sin radioterapia
Trasplante autólogo	En recaída quimiosensible
Trasplante alogénico	En recaídas luego de trasplante autólogo (Posiblemente)

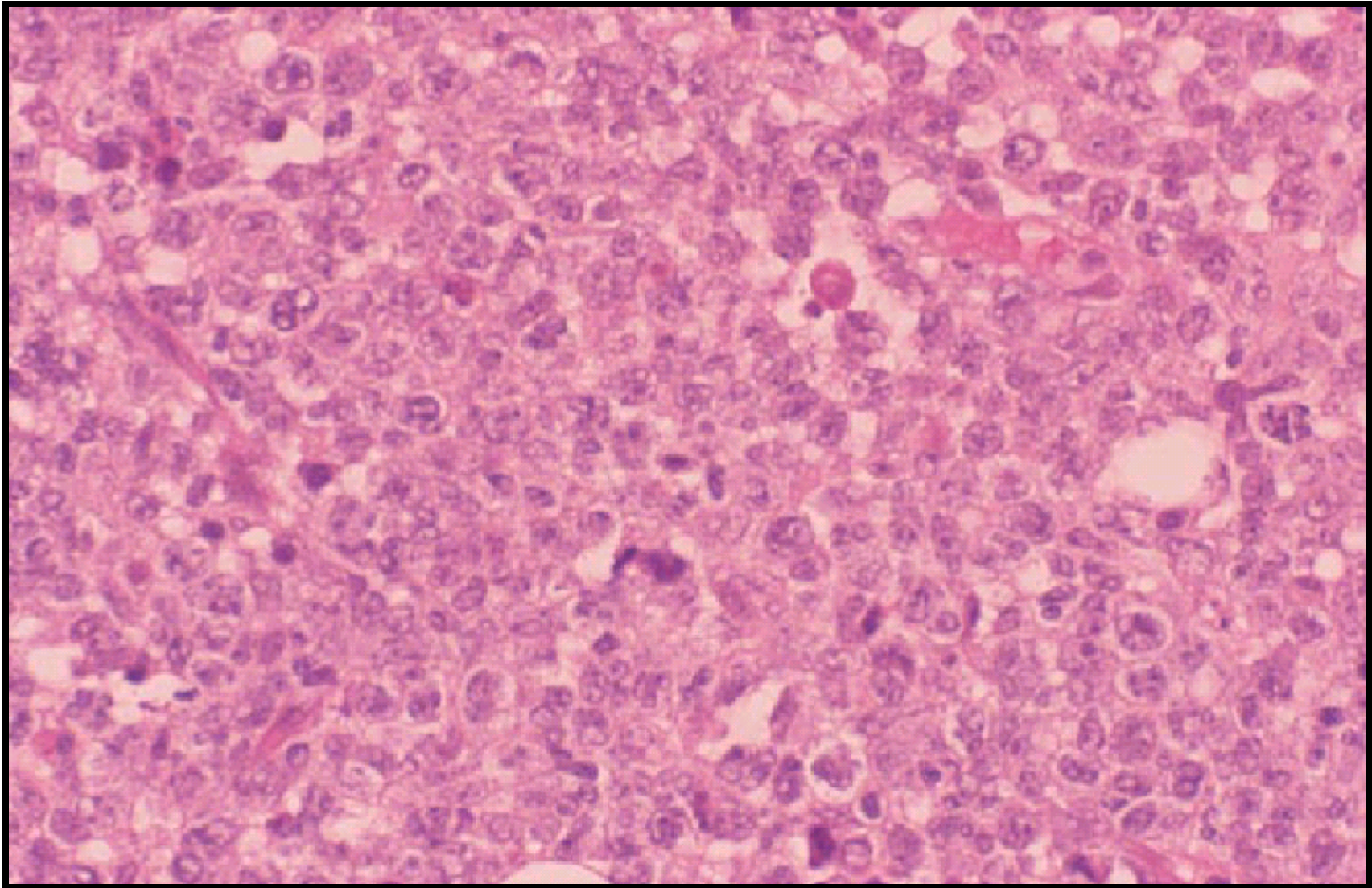
Linfoma difuso de Células B Grandes

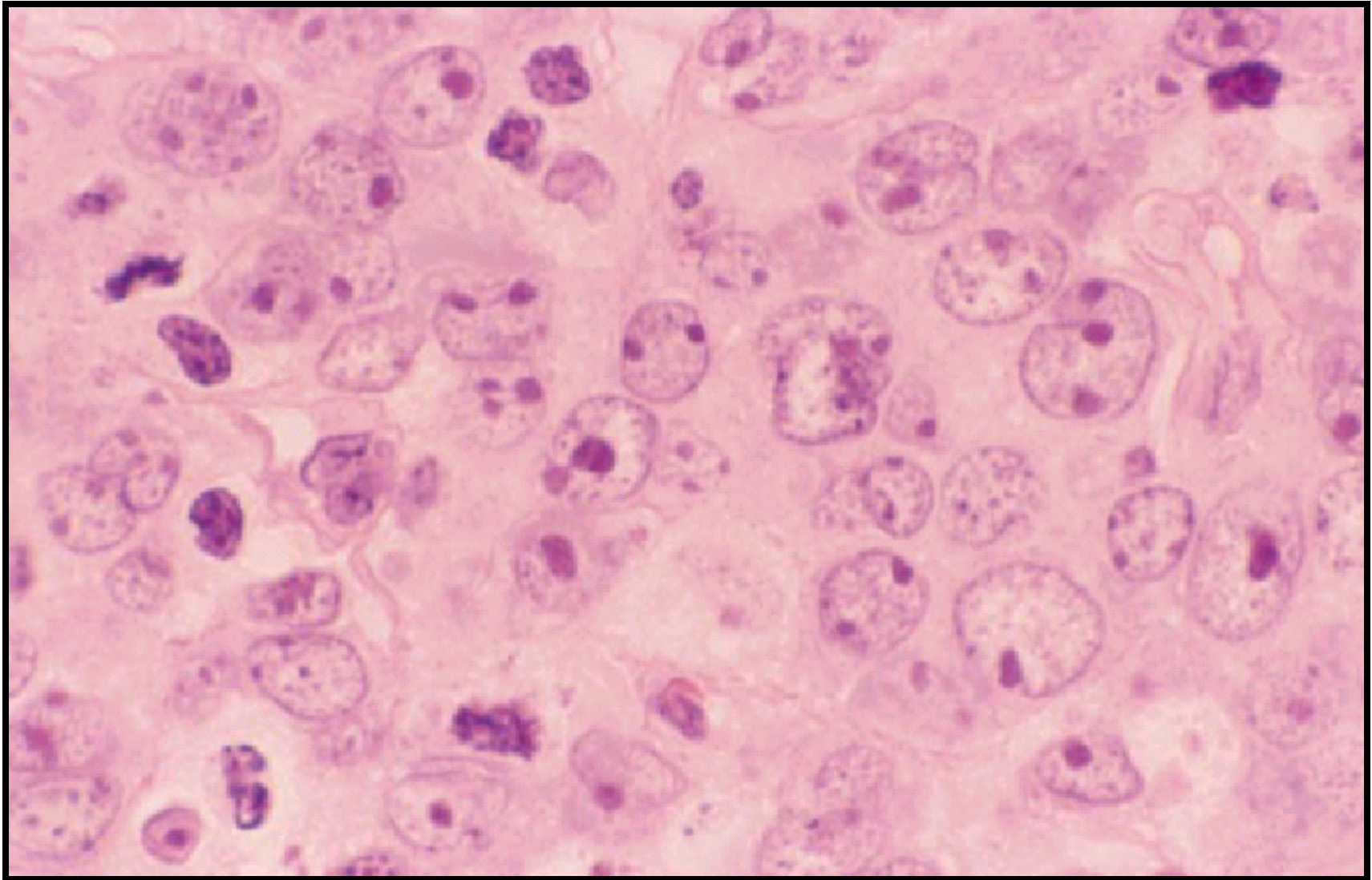
Diffuse Large B-Cell
Lymphoma
DLBCL (CD20+)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA PRESENTACIÓN DE LOS SUBTIPOS MÁS COMUNES DE LINFOMAS NO HODGKIN

Tipo de linfoma	Edad	% ♂	% Estadío Ann-Arbor				% B	% MO	% Puntaje de IPI			OS5 %
			1	2	3	4			0/1	2/3	4/5	
Difuso de célula B grande	64	55	25	29	13	33	33	16	35	46	19	46
Mediastinal de células B grande	37	34	10	56	3	31	38	3	52	37	11	50
Burkitt	31	89	37	25	0	38	22	33	57	29	14	44
Linfoblástico T	28	64	0	11	14	75	21	50	33	41	26	26
Anaplásico Células grandes T	34	69	19	32	10	39	53	13	61	18	21	77
Células T Periférico	61	55	8	12	15	65	50	36	17	52	31	25

%B: Porcentaje de pacientes con síntomas B. %MO: Porcentaje con compromiso de medula ósea. OS5: Sobrevida a 5 años. **Referencia:** Referencias: Bierman PJ, Harris NL, Armitage JO. Non-Hodgkin's Lymphomas, In *Cecil Textbook of Medicine*, L Goldman, D Ausiello (eds). Philadelphia, Saunders, 2004



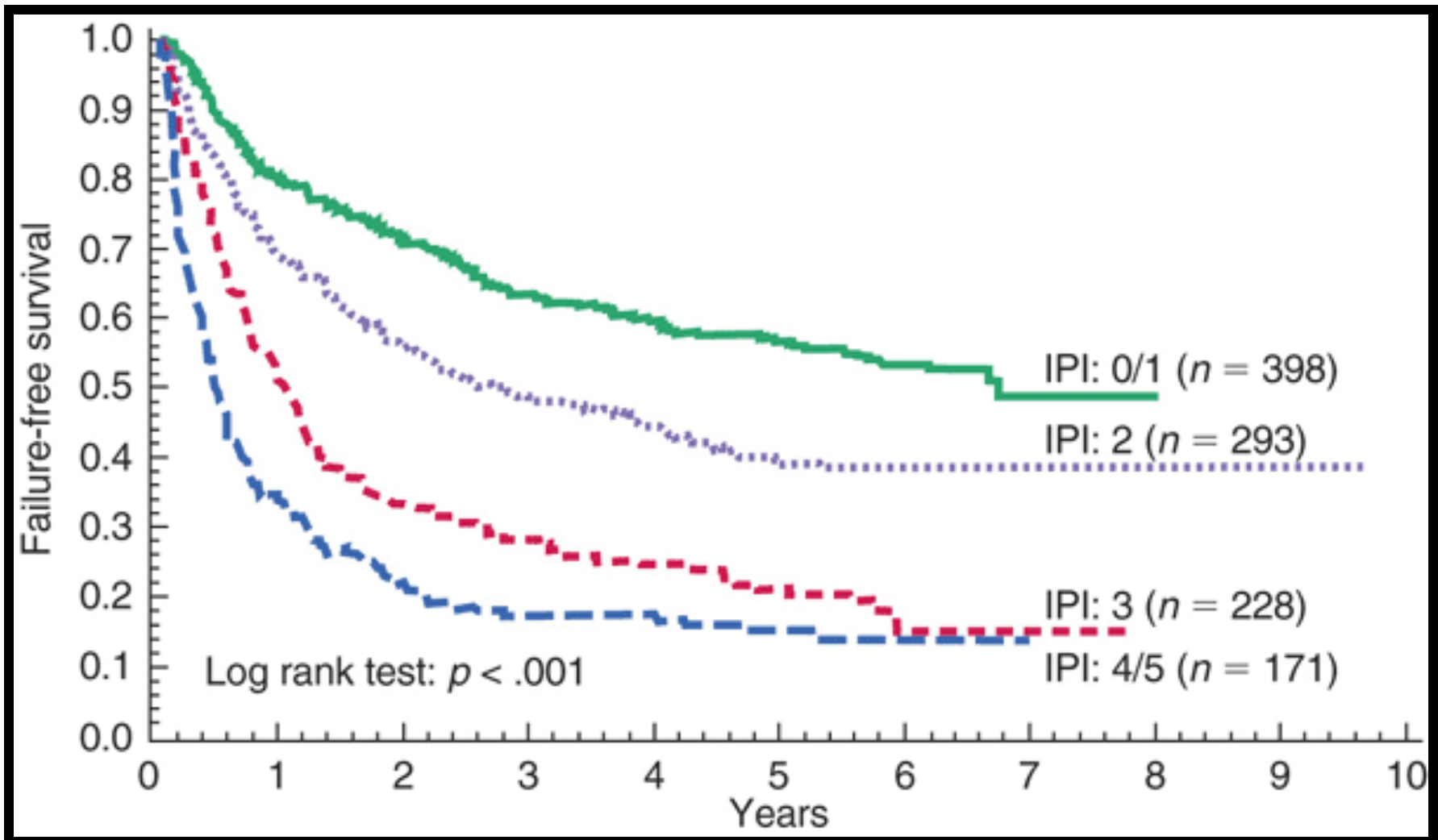


Diferencias Clínicas entre Linfoma No Hodgkin y Linfoma de Hodgkin

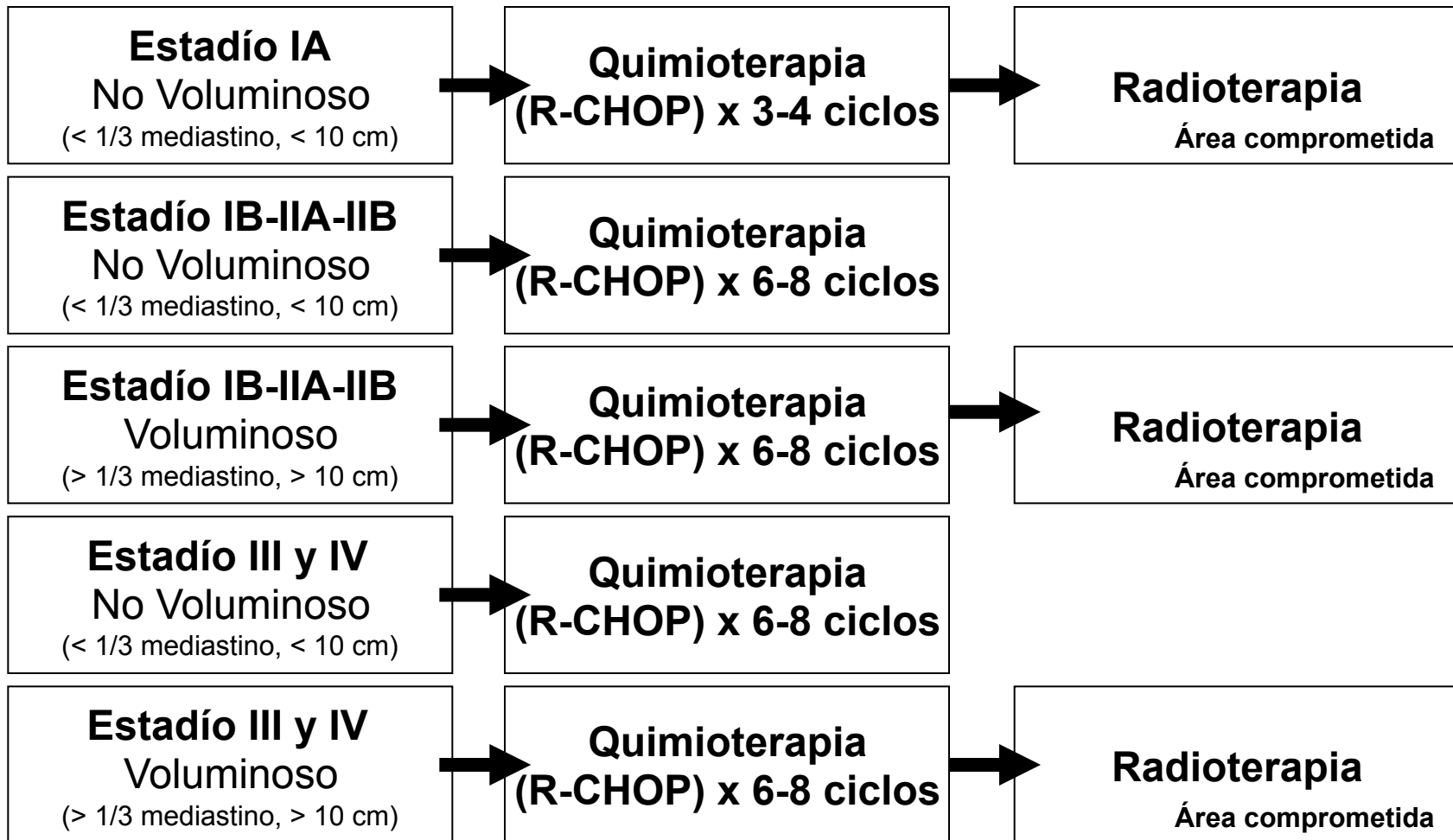
Linfoma de Hodgkin	Linfoma No Hodgkin
Diseminación ordenada, contigua	No contiguo, compromiso diseminado frecuente
Compromiso de ganglios linfáticos centrales y axiales.	Compromiso de ganglios linfáticos centrales y periféricos
Compromiso mesentérico raro (o tardío)	Compromiso mesentérico frecuente
Compromiso del círculo de Waldeyer raro (o tardío)	Compromiso del círculo de Waldeyer frecuente
Presentación extranodal rara	Compromiso extranodal frecuente

EL ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL DE LINFOMAS NO HODGKIN		
Factor	0	1
Edad	< 60 años	> 60 años
Estadio (Ann Arbor)	Estadíos I y II,	Estadíos III y IV
Desempeño (ECOG)	Desempeño bueno (0 y 1)	Desempeño pobre (2-4)
Niveles de LDH	Valores normales	Valores mayores que el normal
Compromiso extranodal	< o igual a 1 sitio	2 o más sitios

ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA SEGÚN IPI DE LINFOMAS NO HODGKIN AGRESIVOS		
Puntaje total de IPI	Grupo de Riesgo	Sobrevida a largo plazo
0-1	Bajo	73%
2	Bajo-Intermedio	51%
3	Alto-Intermedio	43%
4-5	Alto	26%



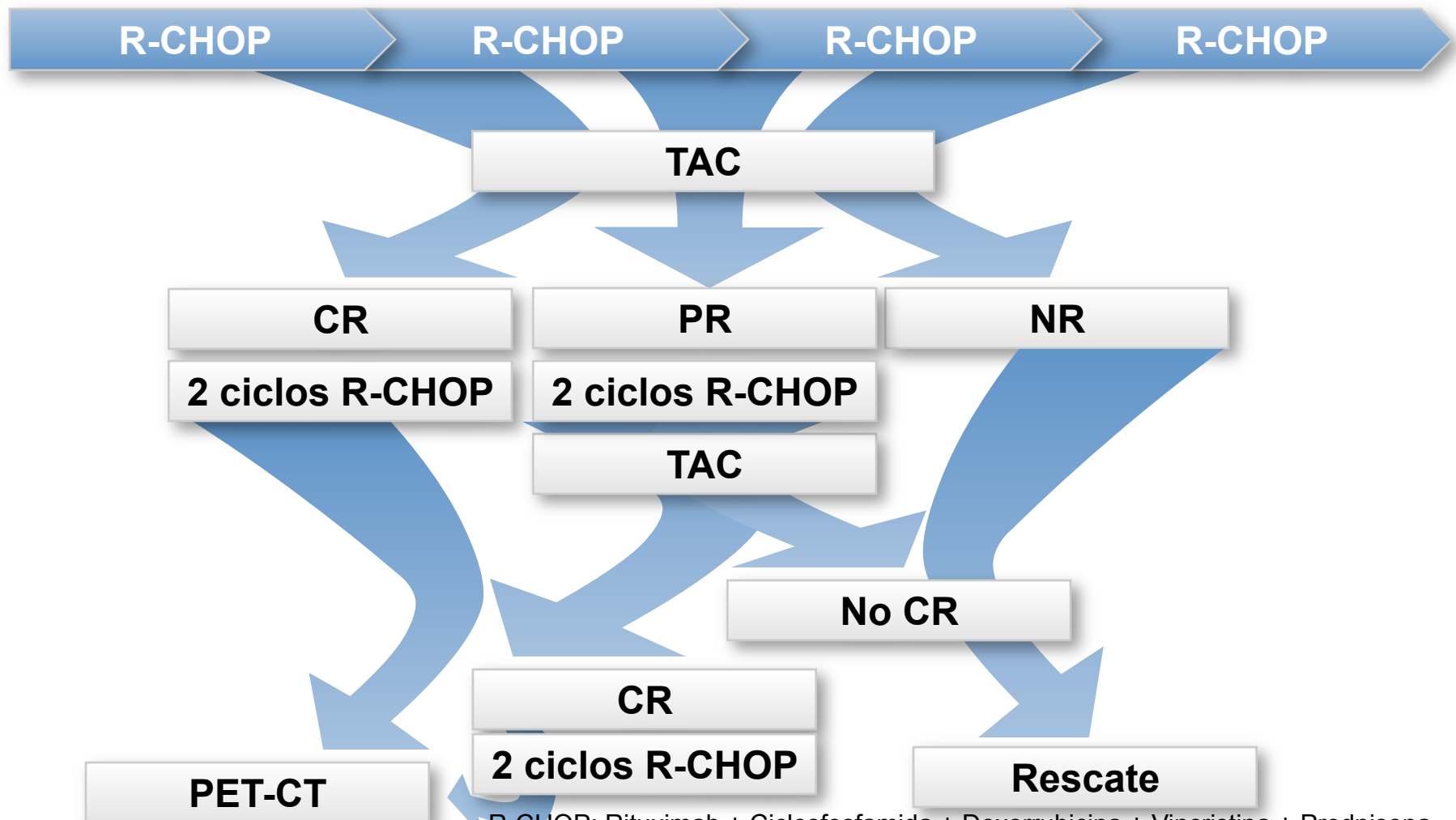
Linfoma Difuso de Células B Grandes



R-CHOP: Rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD20, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona)

Nota: La radioterapia en estadios avanzados sin enfermedad voluminosa es altamente controvertida.

Linfoma Difuso Células Grandes CD20



A la semana 6-8 de terminada el R-CHOP

R-CHOP: Rituximab + Ciclosfosfamida + Doxorubicina + Vincristina + Prednisona

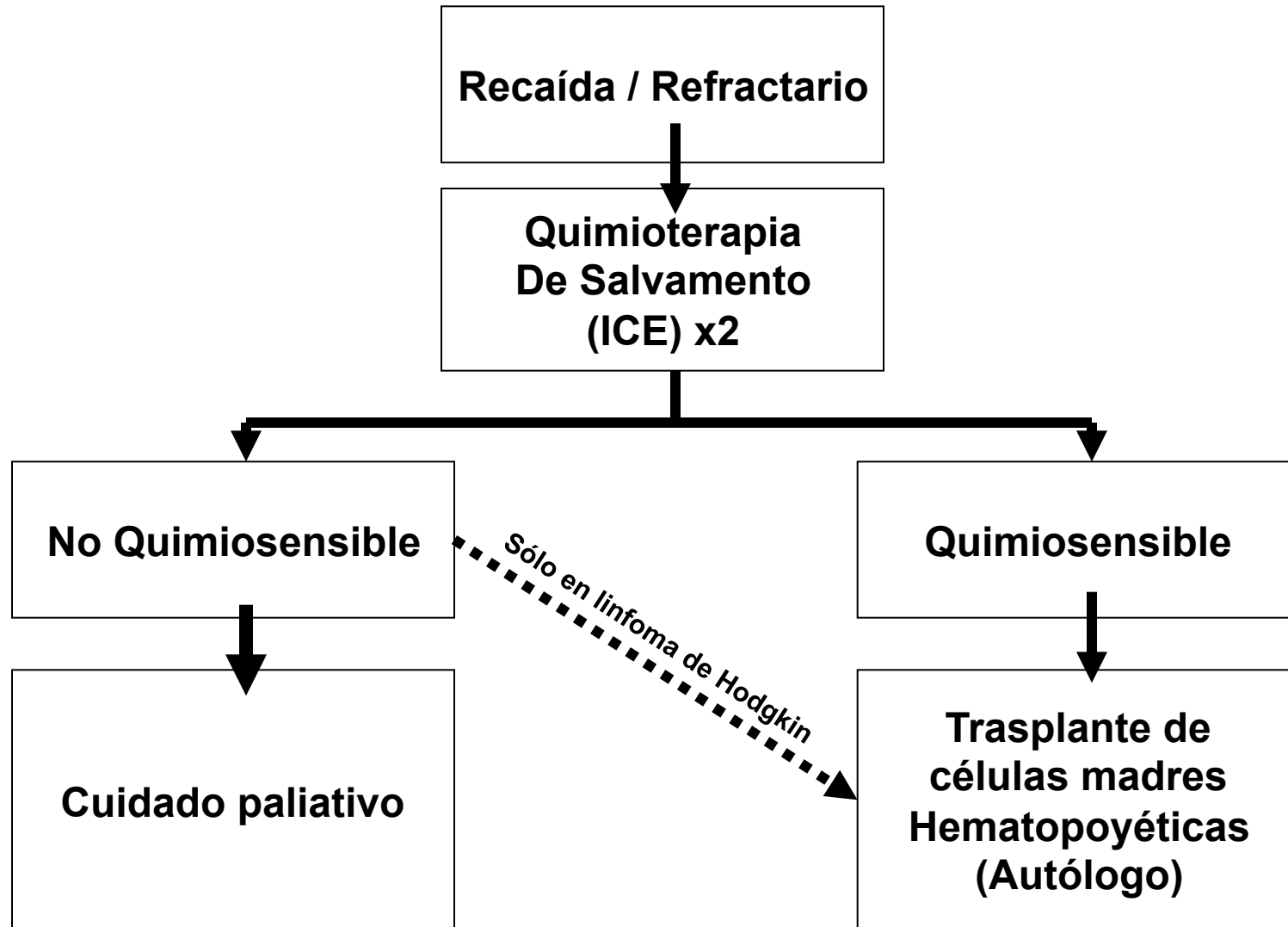
CR: Complete response

PR: Partial response

NR: No response / progression

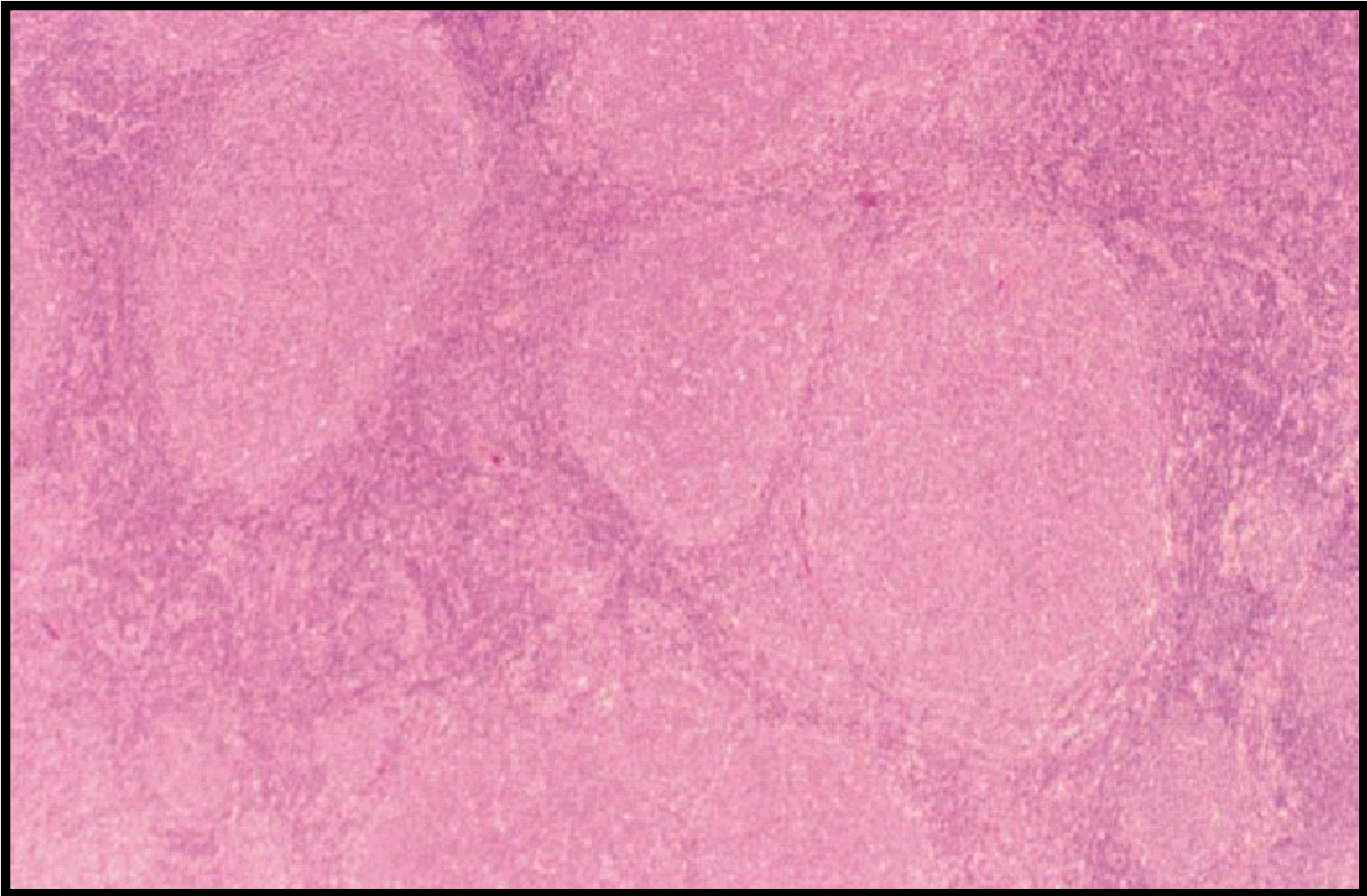
MLM clinicalpathways®

Rescate DLBCL / Linfoma de Hodgkin



ICE: Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido

Linfoma Folicular



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA PRESENTACIÓN DE LOS SUBTIPOS MÁS COMUNES DE LINFOMAS NO HODGKIN

Tipo de linfoma	Edad	% ♂	% Estadío Ann-Arbor				% B	% MO	% Puntaje de IPI			OS5 %
			1	2	3	4			0/1	2/3	4/5	
Linfocítico pequeño	65	53	4	5	8	83	33	72	23	64	13	51
Linfoplasmocítico	63	53	7	13	7	73	13	73	16	69	15	59
Marginal Extranodal MALT	60	48	39	28	2	31	19	14	44	48	8	74
Marginal Nodal	58	42	13	13	34	40	37	32	60	27	13	57
Folicular	59	42	18	15	16	51	28	42	45	48	7	72
Manto	63	74	13	7	9	71	28	64	23	54	23	27

%B: Porcentaje de pacientes con síntomas B. %MO: Porcentaje con compromiso de medula ósea. OS5: Sobrevida a 5 años. **Referencia:** Referencias: Bierman PJ, Harris NL, Armitage JO. Non-Hodgkin's Lymphomas, In *Cecil Textbook of Medicine*, L Goldman, D Ausiello (eds). Philadelphia, Saunders, 2004

Linfoma folicular

- Células pequeñas – G1 (Bajo grado)
- Mixto – G2
- Células grandes – G3 (Agresivo)

Linfoma folicular

- Células pequeñas – G1 (Bajo grado)
 - Responden bien a quimioterapia y radioterapia
 - Supervivencias libres de progresión de años
 - Recaída es la regla
 - Progresión a alto grado
- Mixto – G2
- Células grandes – G3 (Agresivo)
 - Se trata similar a un linfoma difuso de células grandes fenotipo B
 - Remisiones largas (curación?)

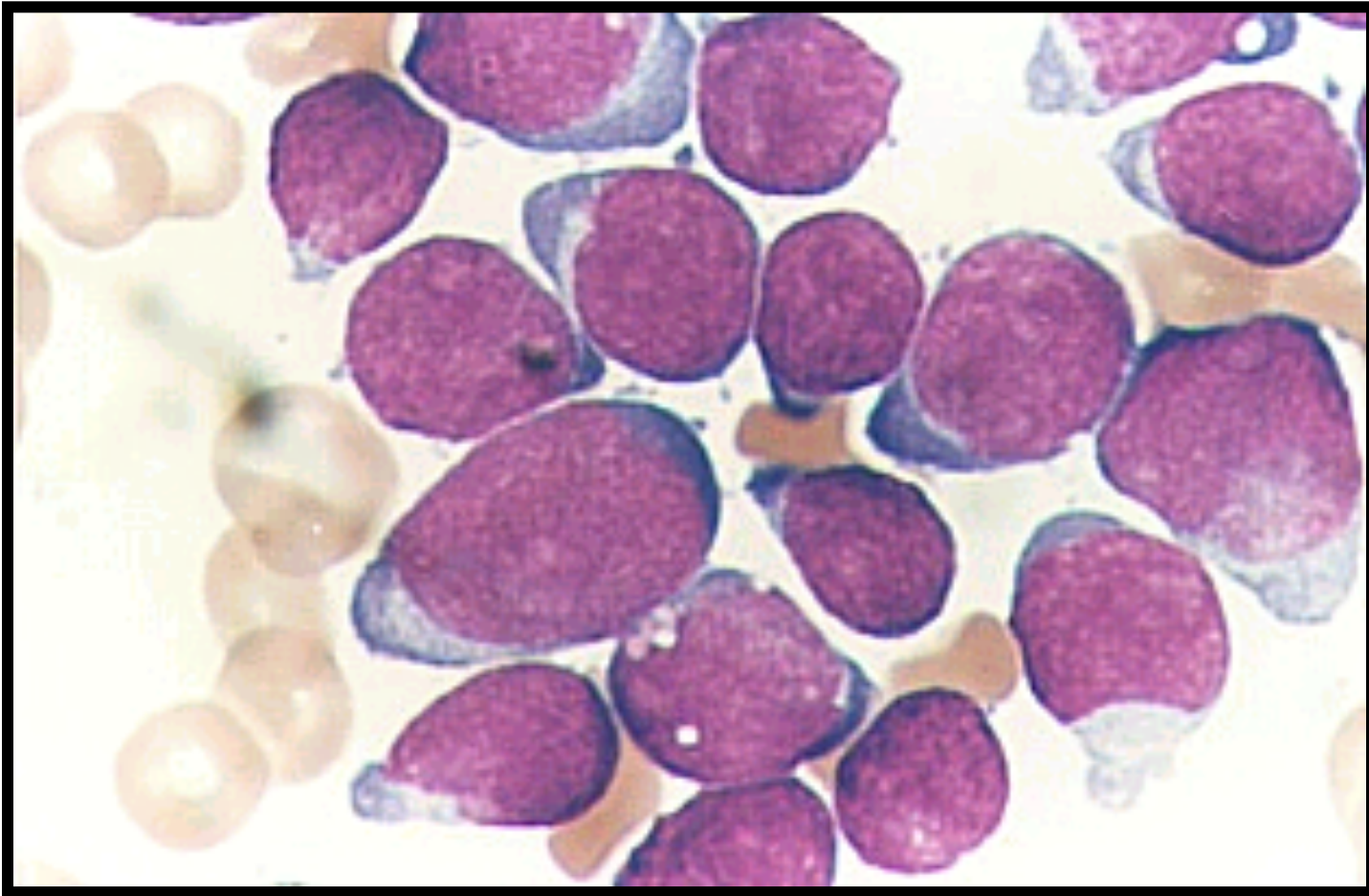
Linfoma folicular

- Indicaciones de tratamiento antineoplásico
 - Anemia (no inmune)
 - Trombocitopenia (no inmune)
 - Complicaciones mecánicas (o inminencia)
 - Obstrucción intestinal
 - Obstrucción de vía aérea
 - Obstrucción de vías urinaris
 - Síntomas

Linfoma folicular

- Esquemas de quimioterapia inicial
 - Rituximab + CHOP
 - Seguido por Rituximab de mantenimiento
 - Rituximab + Bendamustina

Leucemia Linfoide Aguda / Linfoma Linfoblástico



FACTORES PRONÓSTICOS EN LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EN ADULTOS

Edad < 60 años

Leucocitos < 30.000/mm³

Fenotipo T

Hiperdiploidía

Masa mediastinal (Usualmente células T)

Ausencia de t(9;22) o t(4;11) o t(8;14)

Leucemia Linfoide Aguda

HiperCVAD x1-2
Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina, Dexametasona,
Citarabina, Metotrexate, QT Intratecal

No Remisión completa

Remisión completa

Rescate

HiperCVAD x6-7 (Total 8)

Donante

No donante

Alto riesgo

Alotrasplante de médula
ósea

Mantenimiento – POMP x24
Prednisolona, Vincristina,
Metotrexate, Mercaptopurina

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

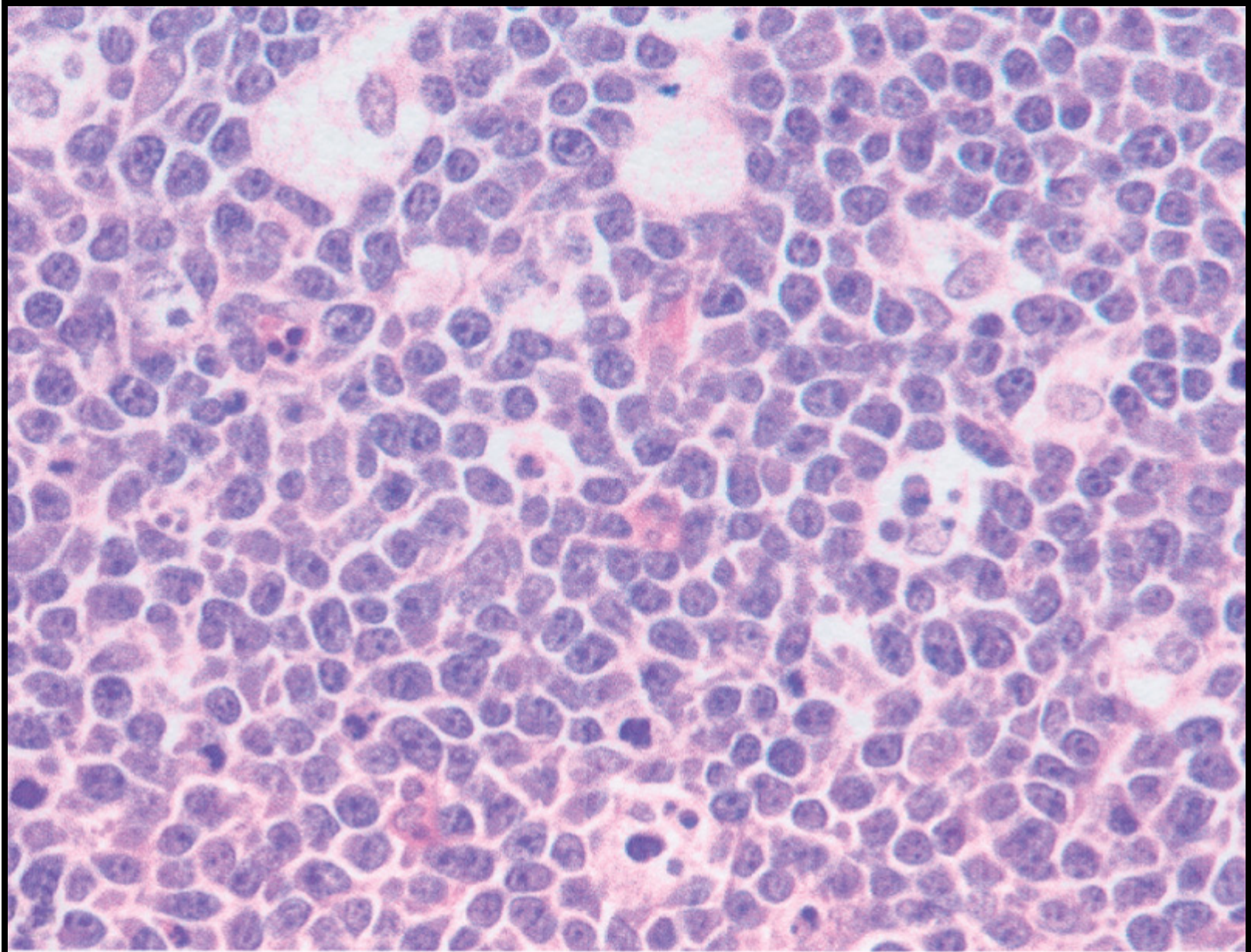
Frecuencia	0.35% de las neoplasias en adultos. Muy común en niños
Presentación	Fiebre, equimosis, petequias, palidez, fatiga y sangrado espontáneo, linfadenopatías
Inmunofenotipo	Varía – marcadores de células B con marcadores de inmadurez
Pronóstico	Curable en 20-40% según las diferentes series
Tratamiento óptimo	Quimioterapia de combinación compleja que incluye varias fases. Profilaxis del sistema nervioso central con radioterapia y quimioterapia intratecal. Requiere de quimioterapia de mantenimiento por varios años
Trasplante autólogo	No está indicado
Trasplante alogénico	Situaciones selectas

Linfoma tipo Burkitt / Leucemia tipo Burkitt

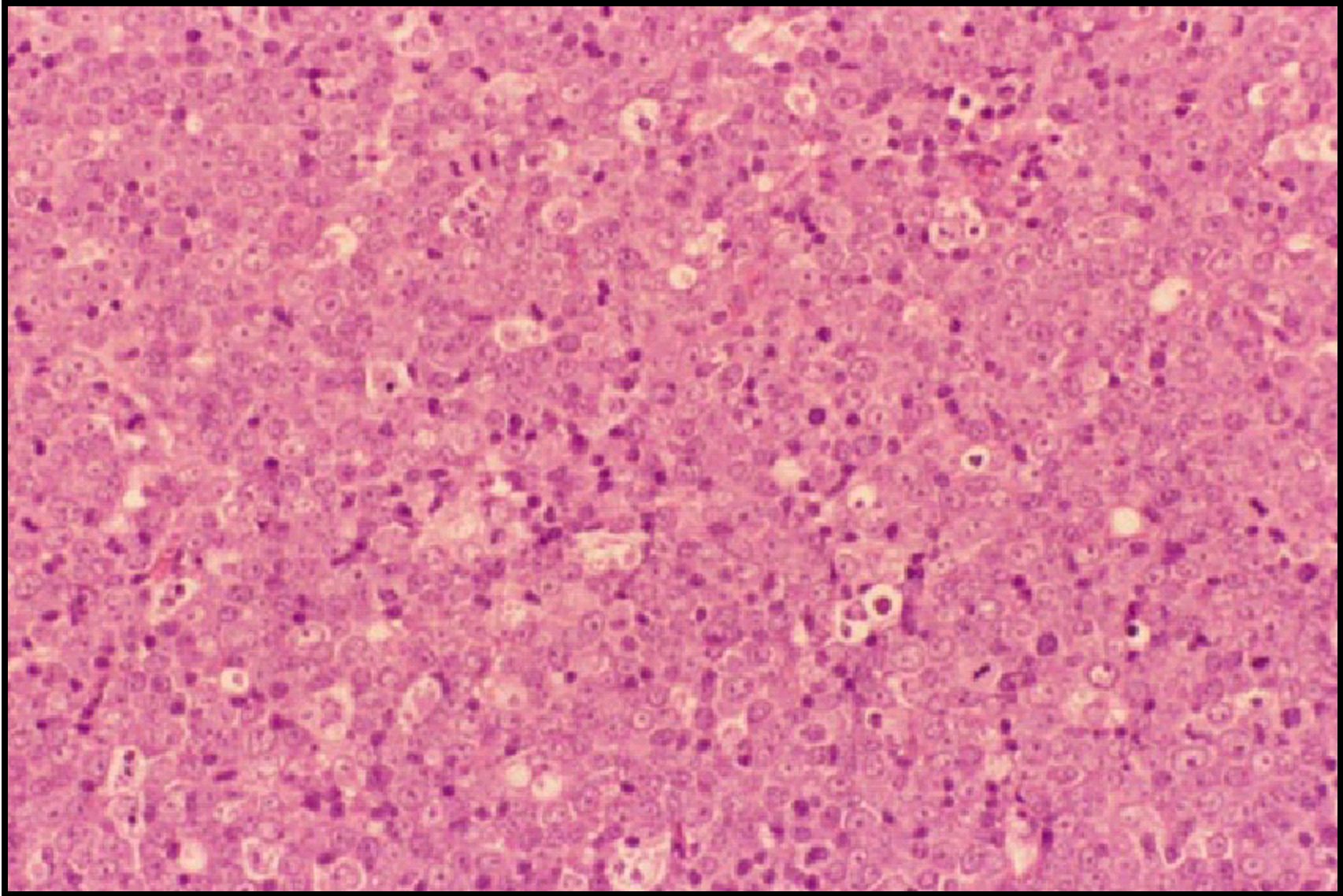
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA PRESENTACIÓN DE LOS SUBTIPOS MÁS COMUNES DE LINFOMAS NO HODGKIN

Tipo de linfoma	Edad	% ♂	% Estadío Ann-Arbor				% B	% MO	% Puntaje de IPI			OS5 %
			1	2	3	4			0/1	2/3	4/5	
Difuso de célula B grande	64	55	25	29	13	33	33	16	35	46	19	46
Mediastinal de células B grande	37	34	10	56	3	31	38	3	52	37	11	50
Burkitt	31	89	37	25	0	38	22	33	57	29	14	44
Linfoblástico T	28	64	0	11	14	75	21	50	33	41	26	26
Anaplásico Células grandes T	34	69	19	32	10	39	53	13	61	18	21	77
Células T Periférico	61	55	8	12	15	65	50	36	17	52	31	25

%B: Porcentaje de pacientes con síntomas B. %MO: Porcentaje con compromiso de médula ósea. OS5: Sobrevivida a 5 años. **Referencia:** Referencias: Bierman PJ, Harris NL, Armitage JO. Non-Hodgkin's Lymphomas, In *Cecil Textbook of Medicine*, L Goldman, D Ausiello (eds). Philadelphia, Saunders, 2004



C




Linfoma de Burkitt

- Tratamiento
 - Rituximab – HiperCVAD
 - CODOX-M / IVAC + Rituximab

Linfomas especiales

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA PRESENTACIÓN DE LOS SUBTIPOS MÁS COMUNES DE LINFOMAS NO HODGKIN

Tipo de linfoma	Edad	% 	% Estadío Ann-Arbor				% B	% MO	% Puntaje de IPI			OS5 %
			1	2	3	4			0/1	2/3	4/5	
Manto	63	74	13	7	9	71	28	64	23	54	23	27
Anaplásico Células grandes T	34	69	19	32	10	39	53	13	61	18	21	77
Células T Periférico	61	55	8	12	15	65	50	36	17	52	31	25

%B: Porcentaje de pacientes con síntomas B. %MO: Porcentaje con compromiso de medula ósea. OS5: Sobrevida a 5 años. **Referencia:** Referencias: Bierman PJ, Harris NL, Armitage JO. Non-Hodgkin's Lymphomas, In *Cecil Textbook of Medicine*, L Goldman, D Ausiello (eds). Philadelphia, Saunders, 2004

Linfoma del Manto

- 5-10% de los linfomas
- Adultos mayores
- Estadío avanzado con compromiso de la médula ósea
- Translocación t(11;14): Ciclina D1
- Fase leucémica en 20%
- Compromiso extranodal
- Pobre sobrevida
- Incurable con la tecnología contemporánea
- CD 5 positivo (CD 43 positivo)

Linfoma del Manto

- Esquemas de quimioterapia
 - Rituximab – HiperCVAD
 - Autotrasplante
 - Rituximab – Fludarabina + Mitoxantrona + Ciclofosfamida
 - Bortezomib

Linfomas de Células T

Raros

De peor pronóstico que los de
células B (con pocas
excepciones)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA PRESENTACIÓN DE LOS SUBTIPOS MÁS COMUNES DE LINFOMAS NO HODGKIN

Tipo de linfoma	Edad	% ♂	% Estadío Ann-Arbor				% B	% MO	% Puntaje de IPI			OS5 %
			1	2	3	4			0/1	2/3	4/5	
Manto	63	74	13	7	9	71	28	64	23	54	23	27
Anaplásico Células grandes T	34	69	19	32	10	39	53	13	61	18	21	77
Células T Periférico	61	55	8	12	15	65	50	36	17	52	31	25

%B: Porcentaje de pacientes con síntomas B. %MO: Porcentaje con compromiso de medula ósea. OS5: Sobrevida a 5 años. **Referencia:** Referencias: Bierman PJ, Harris NL, Armitage JO. Non-Hodgkin's Lymphomas, In *Cecil Textbook of Medicine*, L Goldman, D Ausiello (eds). Philadelphia, Saunders, 2004

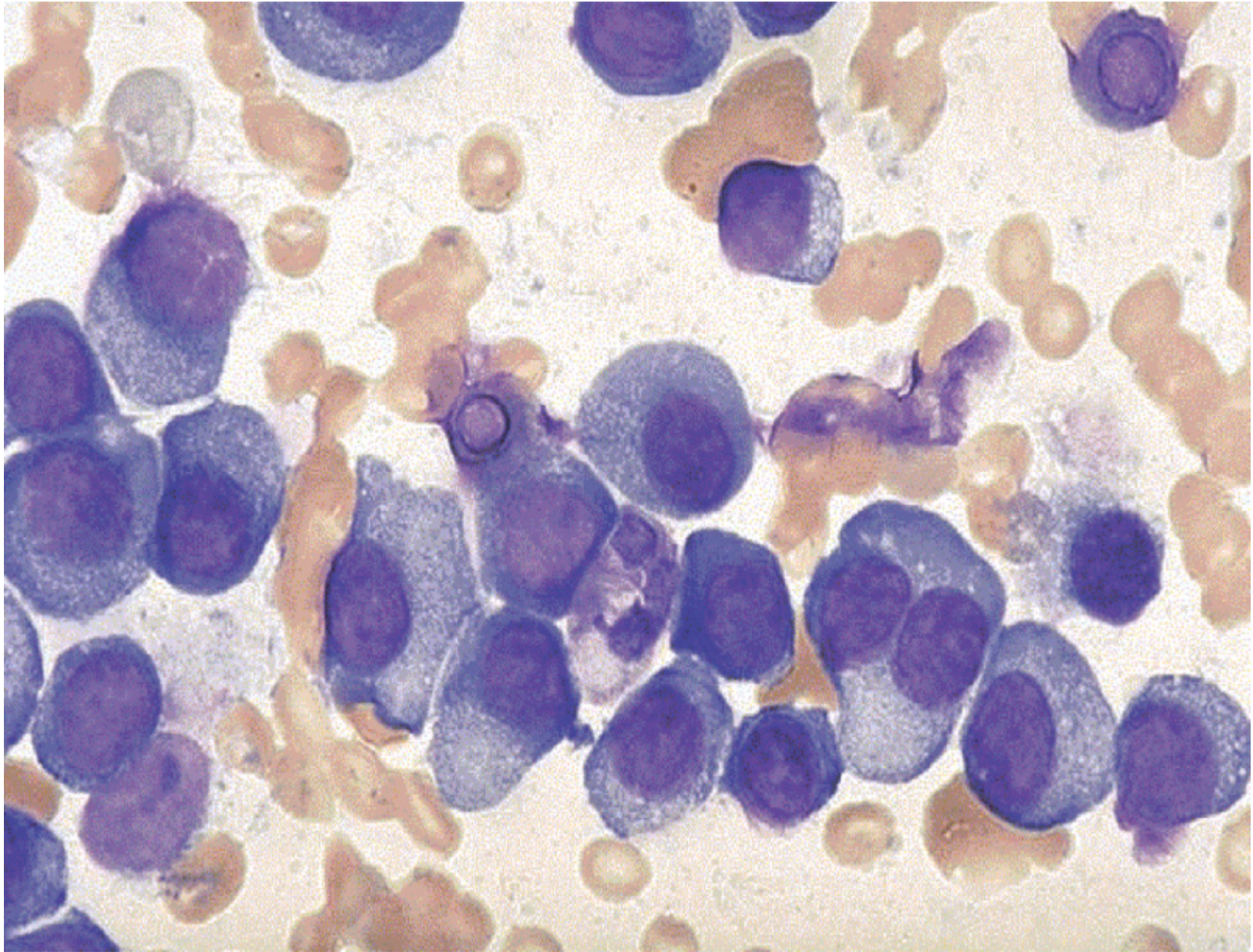
Linfoma Anaplásico de Células Grandes T/Nulas

- Varones, jóvenes (edad mediana: 33)
- Estadío I/II en 50%
- Compromiso extranodal RARO
 - Excepto piel
- CD 30+ (Ki-1)
- t(2;5): ALK
- Mejor pronóstico
 - Supervivencia a 5 años: 75%
- Rx
 - CHOP (sin rituximab)
 - Anti ALK: Crizotinib

Meta-conceptos: Linfoma

- Diagnóstico preciso
 - Morfología
 - Inmunohistoquímica
 - Citogenética
- Estadificación formal / Pronóstico
 - Síntomas B
 - TAC CTAP, MO, IPI, Ecocardiografía
- Terapia individualizada
 - Rituximab si CD20+
 - Curativa
 - Hodgkin, NH agresivos / NH muy agresivos
 - “Paliativa” y mantenimiento con rituximab
 - Bajo grado
 - Trasplante autólogo en recaídas
 - Hodgkin, NH agresivos

Mieloma múltiple y otras
discrasias de células
plasmáticas
Paraproteinemias



Mosby items and derived items © 2006 by Mosby, Inc.

LemaTeachFiles© - 2009

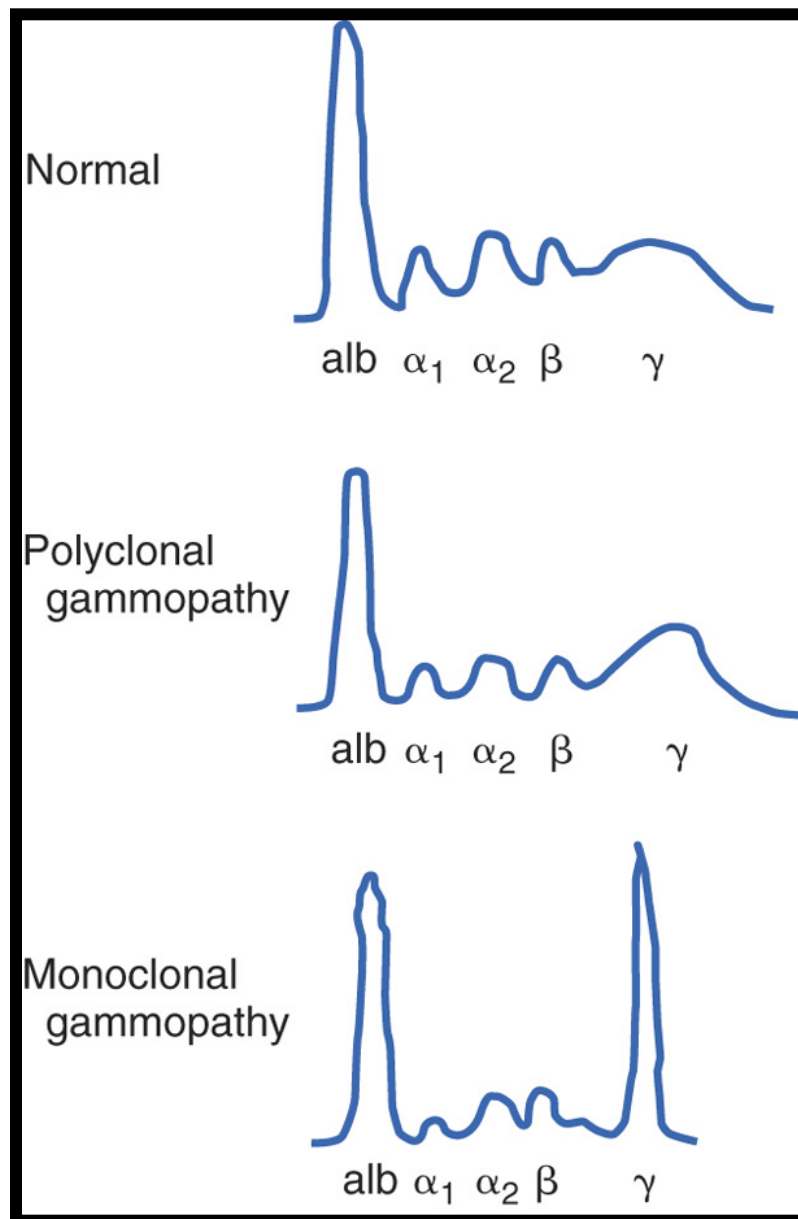
Definición de una paraproteína

Una inmunoglobulina o cadena liviana
producida por la proliferación
CLONAL de células plasmáticas o
linfocitos B

(Sinónimos: Banda M, pico M, banda
monoclonal, pico monoclonal,
proteína monoclonal)

Identificación de paraproteínas

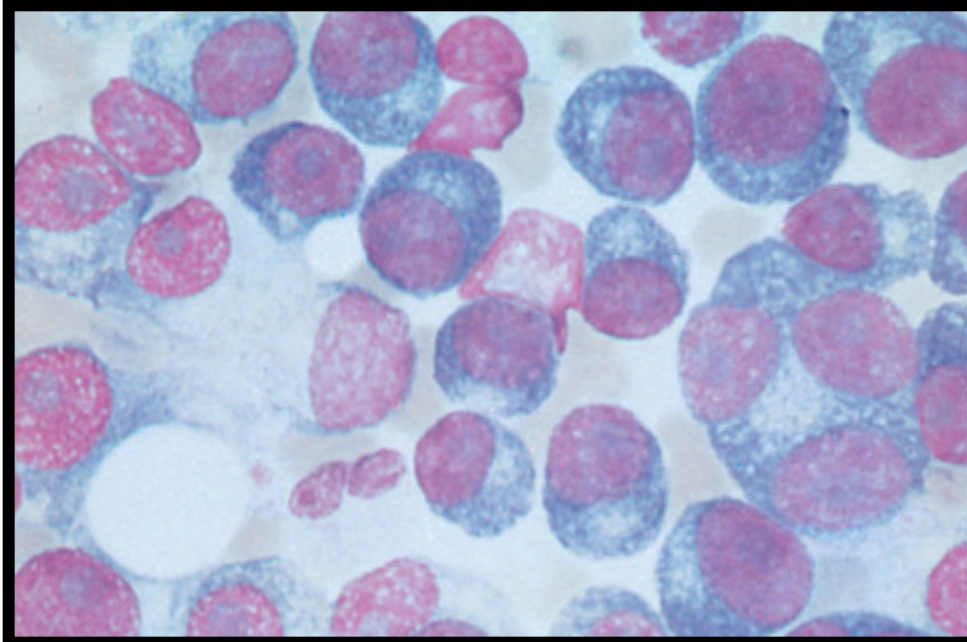
- Electroforesis de proteínas séricas
- Inmunofijación
- Electroforesis de proteínas en la orina



Entidades con paraproteínas - las 3 principales -

- Gammapatía monoclonal de significancia incierta (MGUS – por su sigla en inglés)
- Mieloma múltiple
- Macroglobulinemia de Waldenström

Mieloma Múltiple



Mieloma Múltiple

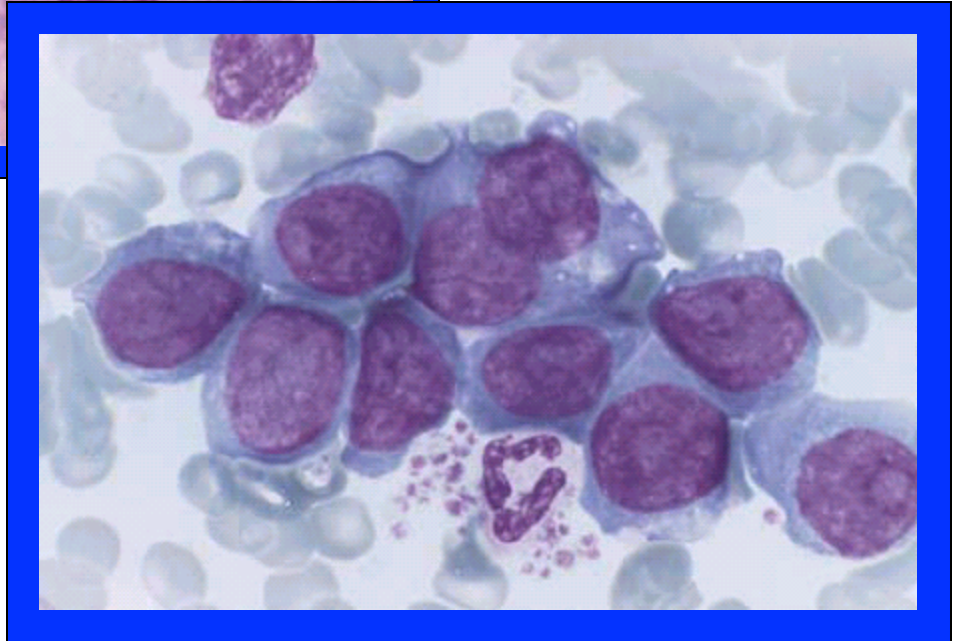
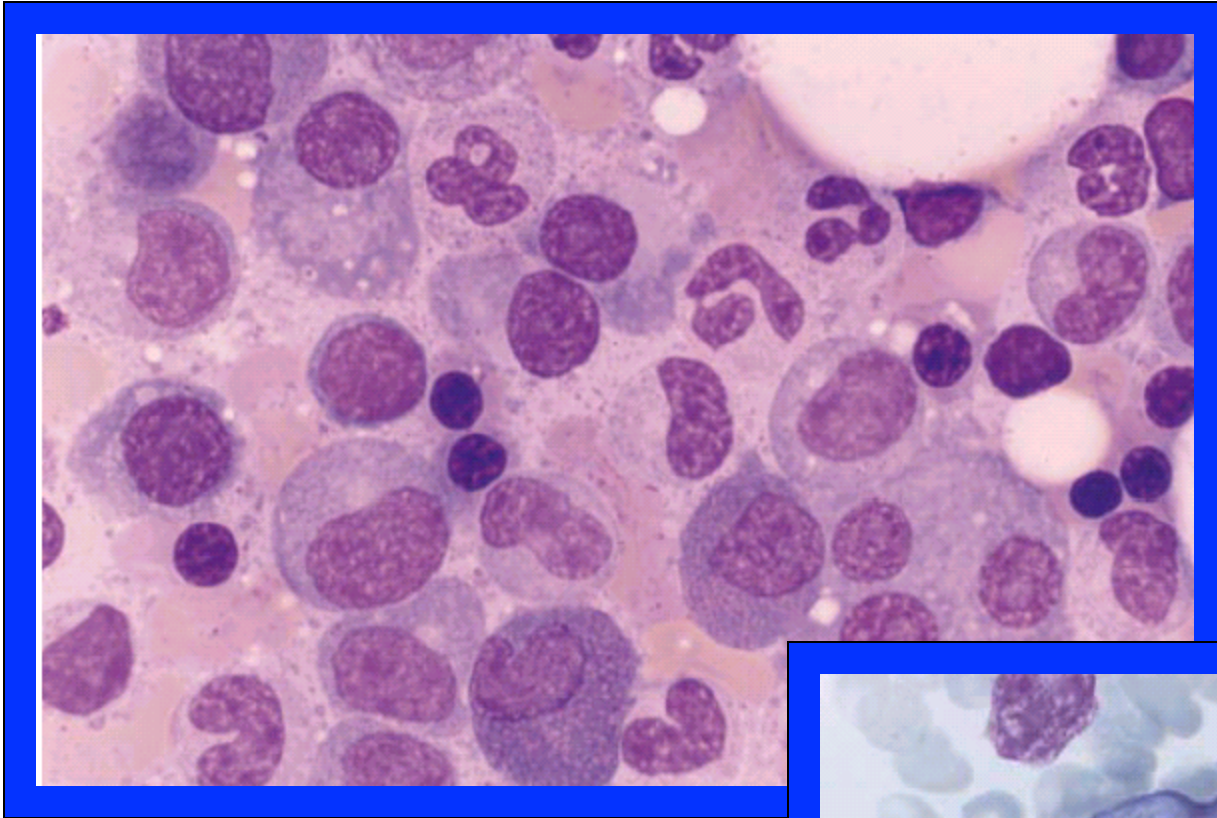
Neoplasia de células plasmáticas

Efectos Tumorales

Lesiones óseas
Falla medular
Plasmocitoma

Paraproteinemia

Falla renal
Hiperviscosidad
Amiloidosis
Inmunosupresión



Mieloma Múltiple

- Incidencia
 - 3-6/100,000
 - Edad mediana 60: M=F: Negros : Blancos 2:1
- Causa
 - Desconocida
- Presentación
 - Dolor óseo 60% Anemia 15% Renal 10% Azar 10% Otros 5%.
- Diagnósis
 - 2 de (a) paraproteína (b) lesiones óseas (c) Infiltrado plasmocitario en la médula ósea

Mieloma Múltiple

- Diagnóstico y Estadificación
 - Electroforesis de proteínas plasmáticas, orina
 - Inmunoglobulinas cuantitativas
 - Calcio
 - Hemograma
 - Creatinina
 - Serie ósea (Cráneo, columna, húmeros, fémures y pelvis)
 - Médula ósea

Criterios diagnósticos de Mieloma Múltiple

Criterios Mayores

Plasmocitoma en biopsia

Plasmocitosis medular (> 30%)

Componente M: IgG > 3.5 g/dL, IgA > 2 g/dL, > 1 g/dL en la orina

Criterios Menores

1. Plasmocitosis en la médula (10%-30%)

2. Componente M presente pero de menor magnitud

3. Lesiones óseas líticas

4. Inmunoglobulinas normales reducidas (< 50%)

El diagnóstico de mieloma requiere de un criterio mayor y un criterio menor o 3 criterios menores con la presencia del 1 y 2 en paciente con síntomas y enfermedad progresiva

Estadificación de Mieloma Múltiple – Salmon Durie

Estadío	Descripción
I	1. Bajo nivel de proteínas M: IgG < 5 gramos/dL, IgA < 3 gramos/dL, Proteínas de Bence Jones en 24 horas < 4 gramos/dL 2. Lesiones óseas líticas ausentes o solitarias 3. Niveles normales de hemoglobina, Calcio, Inmunoglobulina (no M)
II	Intermedio entre I y III
III	Cualquiera de las siguientes: 1. Alto nivel de proteínas M: IgG > 7 gramos/dL, IgA > 5 gramos/dL, Proteínas de Bence Jones en 24 horas > 12 gramos/dL. 2. Múltiples lesiones líticas. 3. Hemoglobina < 8.5 gramos/dL, Calcio sérico > 12 mg/dL
A	Creatinina sérica < de 2 mg/dL
B	Creatinina sérica > de 2 mg/dL

Índice Pronóstico Internacional

- Bajo riesgo:
 - Albúmina > 3.5 gr/dL
 - Beta 2 microglobulina ≤ 3.5 mg/dL
- Riego intermedio...
- Alto riesgo:
 - Beta 2 microglobulina ≥ 5.5 mg/dL

MIELOMA MÚLTIPLE	
Frecuencia	1% de las neoplasias
Presentación	Dolor óseo, anemia, fracturas patológicas, hipercalcemia
Inmunofenotipo	Marcadores Kappa, Lambda. Pico monoclonal M
Pronóstico	No es curable. Sobrevida mediana varía según estadio al diagnóstico y respuesta al tratamiento
Tratamiento óptimo	Bortezomib + Melfalán + Prednisona o Talidomida + Melfalán + Prednisona o Lenalidomida + Melfalán + Prednisona o AutoTrasplante
Trasplante autólogo	Parte del tratamiento inicial
Trasplante alogénico	No está indicado

Mieloma Múltiple - Terapia

- Atacar la neoplasia
 - quimio, trasplante
- Preservar los huesos
 - bifosfonatos
- Tratar los problemas:
 - huesos, anemia, infección, riñón, sangrado, hiperviscosidad
- Prognosis:
 - Incurable: Sobrevida mediana 30 meses

Tratamiento Mieloma Múltiple

- Menor de 65 años
 - Inducción
 - Bortezomib + Dexametasona
 - x3-6 meses
 - Consolidación
 - Melfalán altas dosis con TAMO
 - Terapia ósea
 - Bisfosfonatos: Ácido zoledrónico

Tratamiento Mieloma Múltiple

- Mayor de 65 años
 - Bortezomib + Melfalán + Prednisona
 - Talidomida + Melfalán + Prednisona
 - Lenalidomida + Melfalán + Prednisona
 - Terapia ósea
 - Bisfosfonatos: Ácido zoledrónico

El riñón y el mieloma múltiple

- Obstrucción de los túbulos por las cadenas livianas
- Daño de las células tubulares por las cadenas livianas
- Depósitos de cadenas livianas
- Amiloidosis
- Hipercalcemia

Cuándo sospechar una paraproteinemia?

- Falla medular
- Fracturas patológicas
- Hipercalcemia
- Dolor óseo
- Falla renal
- Linfomas plasmocitoides
- Síndrome de hiperviscosidad

Gammapatía monoclonal de significancia incierta (MGUS)

- Paraproteína estable a concentraciones bajas
- No asociada a falla medular
- No causa inmunosupresión
- No asociada a lesiones óseas
- Recuento de plasmocitos en la médula ósea es normal