

❖ SINDROMES LINFOPROLIFERATIVOS LEUCEMICOS CRÓNICOS B

A. LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC)

B. LEUCEMIA DE CELULAS VELLOAS (HCL)

A- LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC)

• INTRODUCCIÓN

La leucemia linfática crónica es una entidad caracterizada por una expansión clonal de linfocitos B con bajo índice proliferativo y prolongada supervivencia celular. El diagnóstico se basa en un recuento de linfocitos clonales mayor a $5000/\text{mm}^3$ en sangre periférica. La morfología de los linfocitos en SP es de aspecto maduro y la clonalidad debe ser confirmada por citometría de flujo; los mismos expresan CD5, CD19, CD20 (tenue), CD23 y ausencia de FMC-7. El inmunofenotipo en LLC puede compartir algunas características con el perfil inmunológico de otros procesos linfoproliferativos B. Clásicamente el sistema de puntuación de Matutes era utilizado para el diagnóstico diferencial entre LLC y otros linfoproliferativos B. Recientemente, la European Research Initiative on CLL (ERIC) y la European Society of Clinical Cell Analysis (ESCCA) presentaron un proyecto para identificar criterios diagnósticos y consensuar marcadores recomendados, los que se detallan en el **Cuadro 1**.

Cuadro 1. 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.

- **EVALUACIÓN INICIAL**

a) Historia clínica. Síntomas B, prurito, infecciones recurrentes, sangrado (relacionado a plaquetopenia), astenia u otros síntomas de anemia. Estado funcional (PS). Tamaño y localización de masas ganglionares y visceromegalias.

b) Laboratorio: Hemograma, reticulocitos, prueba de Coombs directa, proteinograma electroforético, cuantificación de inmunoglobulinas, LDH, beta 2 microglobulina. Serologías: HIV, hepatitis B y C.

c) PAMO y PBMO. No se requieren para el diagnóstico inicial, pero se recomiendan antes de iniciar tratamiento y para evaluar remisión completa. El patrón de infiltración medular tiene valor pronóstico.

d) Citometría de flujo de sangre periférica y/o médula ósea. Expresión de CD 38 y ZAP 70 (factor pronóstico).

e) FISH (fluorescencia in situ hibridizada): Valor pronóstico de las alteraciones citogenéticas (Cuadro 2)

Cuadro 2. Valor pronóstico de las alteraciones citogenéticas.

FAVORABLE	INTERMEDIO	DESFAVORABLE
del 13q (única anomalía y menor del 70%)	cariotipo y FISH normal	del 11q22 del 17p13 Cariotipo complejo

f) TAC de Tórax, Abdomen y Pelvis (con y sin contraste). No mandatoria.

g) Biopsia ganglionar en caso de adenomegalias de crecimiento progresivo y sospecha de transformación. En este caso, también puede ser útil el PET-TC para guiar la biopsia.

j) Estado mutacional de IGVH: las formas mutadas se asocian a buen pronóstico y las no mutadas, a mal pronóstico (estadísticamente significativo en estadios BINET A). La baja expresión de ZAP-70 y CD38 se correlacionarían con el estado mutado de IGVH, y por ende con mejor pronóstico.

CLASIFICACIÓN EN ESTADIOS (Cuadros 3 y 4)

Cuadro 2. Clasificación de RAI

Bajo Riesgo	Estadio 0	Linfocitosis en sangre periférica. Más de 40 % linfocitos en MO.
Riesgo Intermedio	Estadio I	Linfocitosis y adenomegalias.
	Estadio II	Linfocitosis con hepatomegalia y/o esplenomegalia.
Riesgo alto	Estadio III	Linfocitosis y anemia (Hb < 11gr %).
	Estadio IV	Linfocitosis y plaquetopenia (< 100.000/mm ³).

Cuadro 4. Clasificación de BINET

Estadio A	Menos de tres áreas linfoides comprometidas*. No anemia ni plaquetopenia.
Estadio B	Tres o más áreas linfoides comprometidas*. No anemia ni plaquetopenia
Estadio C	Anemia (Hb < de 10 gr %), plaquetas < de 100.000 x mm ³
<i>*Hepatomegalia y esplenomegalia se consideran un área linfoide cada una.</i>	

Actualmente se utiliza un nuevo índice pronóstico al tomar la decisión de iniciar el tratamiento (**Cuadro 5**)

Cuadro 5. IPI CLL (INDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LLC)

Característica		Score
Del 17p		4
Tirosikinasa Sérica +10U/L		2
B2 microglobulina sérica	> 3.5	2
	1.7 a 3.5 mg/litro	1
IGVH no mutada		1
ECOG >0		1
Masculino		1
Del 11q		1

Característica		Score	
Edad > 60 años		1	
Riesgo	Score	Pacientes (%)	Sobrevida a 5 años (%)
Bajo	0-2	25	95
Intermedio	3-5	28	82
Alto	6-10	34	68
Muy alto	11-14	4	19

- **TRATAMIENTO**

La mayoría de los pacientes con LLC no requieren tratamiento al momento del diagnóstico. Los pacientes con riesgo bajo o Binet A no se benefician a largo plazo con el inicio de tratamiento precoz y ello podría aumentar su morbilidad.

Se consideran indicaciones de tratamiento las siguientes:

- ✓ Categorías de alto riesgo (alto riesgo RAI o Binet C).
- ✓ Signos de progresión de enfermedad.
- ✓ Síntomas B.
- ✓ Tiempo de duplicación linfocitaria menor a 6 meses.
- ✓ Citopenias inmunes refractarias a terapia con corticoides o Anti CD 20.
- ✓ Transformación maligna.

La elección del tratamiento debe realizarse en base a la edad, el estado funcional, la presencia de comorbilidades y la expectativa de vida del paciente. La búsqueda de anomalías citogenéticas por FISH es necesaria antes del inicio del tratamiento (tanto en la primera línea como en la recaída), a fin de detectar al subgrupo de pacientes de alto riesgo que muestran pobre respuesta con los tratamientos convencionales. Estos subgrupos son:

- Pacientes < 70 años, completamente independientes, sin comorbilidades y con expectativa de vida normal: tratamiento ACTIVO (Aptos).
- Pacientes con comorbilidades leves, deterioro de alguna función orgánica y/o deterioro del estado funcional (PS): terapia menos agresiva (Poco aptos).
- Pacientes con comorbilidades severas, y/o expectativa de vida reducida: tratamiento PALIATIVO pasivo (de soporte) o activos (drogas). **(Cuadro 6)**

Cuadro 6. Tratamiento de primera línea de LLC

Pacientes menores 70 años, sin comorbilidades (APTOS), sin del 17p	FCR (Fludarabina, Ciclofosfamida, Rituximab) x 6 ciclos (estándar en menores de 65 años) Bendamustina + Anti CD 20 (Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab) en mayores de 65 años.
Pacientes mayores 70 años, o comorbilidad leve o deterioro PS (POCO APTOS) sin delección 17p	Clorambucilo + anti CD 20 (Obinutuzumab, Rituximab, Ofatumumab) Ibrutinib monoterapia CVP +/- Rituximab Pulsos de metilprednisolona + anti CD 20 Tratamiento de soporte paliativo

❖ LLC con del (17p)

La presencia de la delección del 17p confiere mal pronóstico y predice refractariedad a los tratamientos convencionales. En estos pacientes se recomienda:

- Ibrutinib
- Pulsos de metilprednisolona + Anti CD 20
- Alemtuzumab (uso compasivo) con o sin dexametasona

Dado el mal pronóstico de los pacientes con esta delección, en los jóvenes y sin comorbilidades se considerará trasplante alogénico en alguna de sus modalidades (convencional y no mieloablatoivo).

• TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

Para su elección se debe considerar la duración de la remisión previa, el tipo de tratamiento indicado en primera línea, el estado funcional (PS) y la presencia o no de la delección 17p (repetir FISH).

❖ LLC sin del (17p)

- Considerar retratar con el mismo esquema inicial (FCR) en pacientes menores de 65 años, con buen PS y recaída tardía (mayor a 3 años),
- FCR dosis reducida (FCR "lite")
- Ibrutinib
- Bendamustine +/- Anti CD 20
- Venetoclax

❖ **LLC con del (17p)**

- Ibrutinib
- Venetoclax
- Trasplante alogénico de médula ósea

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS.

FCR (Fludarabina, Ciclofosfamida, Rituximab)			
Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 1 (1° ciclo)
	500 mg/m ²	IV	Día 1 (ciclos siguientes)
Ciclofosfamida	250 mg/m ²	IV (en 1 hora)	Días 1 al 3
Fludarabina	25 mg/m ²	IV (en 30')	Días 1 al 3

Ciclos cada 28 días.

FCR dosis reducida (FCR "lite")			
Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 1 (1° ciclo)
	500 mg/m ²	IV	Día 1 (ciclos siguientes)
Ciclofosfamida	150 mg/m ²	IV (en 1 hora)	Días 1 al 3
Fludarabina	20 mg/m ²	IV (en 30')	Días 1 al 3

Ciclos cada 28 días.

Clorambucilo (monoterapia): 0.1 mg/kg/día VO

Clorambucilo + Prednisona			
Clorambucilo	0.3 mg/kg/día	VO	Días 1 al 5
Prednisona	40 mg/m ²	VO	Días 1 al 5

Ciclos cada 28 días.

Clorambucilo + Rituximab			
Clorambucilo	7-10 mg/m ² /día x 7 días. Se puede iniciar con 8 mg incrementando 1 mg/día (en cada ciclo)	VO	Días 1 al 7
Rituximab	500 mg/m ²	IV	Cada 14 ó 28 días.

Clorambucilo + Obinutuzumab			
Clorambucilo	0.5 mg/kg/día	VO	Días 1 y 15 de cada ciclo
Obinutuzumab	100 mg día 1, 900 mg día 2, 1000	IV	

	mg día 8 y 15 de ciclo 1. Luego 1000 día 1 ciclos 2-6.		
--	---	--	--

Ciclos cada 28 días.

Clorambucilo + Ofatumumab			
Clorambucilo	10 mg/m ² /día	VO	Días 1 al 7
Ofatumumab	300 mg día 1, 1000 mg día 8 del ciclo 1, luego 1000 mg día 1 de los ciclos 2-12 ó hasta mejor respuesta.	IV	

Ciclos cada 28 días.

CVP			
Ciclofosfamida	750 mg/m ² /día	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
Prednisona	100 mg	VO	Días 1 al 5

Ciclos cada 28 días

- **ALEMTUZUMAB**

Escalamiento: 3, 10 y 30 mg 1° semana IV ó SC. Luego 30 mg 3 veces/sem IV ó SC por 11 semanas.

Dosis reducida: escalamiento de dosis 10, 20 y 30 mg la 1° semana SC. Luego 30 mg dos veces por semana x 2 semanas, 1 vez/semana x 2 semanas, 1 vez cada 15 días por 4 semanas y 1 vez cada 30 días hasta completar 17 dosis.

Si los linfocitos totales son inferiores a 800/mm³, se pospone la dosis hasta superar dicho valor.

Bendamustina.

90 mg/m² IV (Días 1 y 2) Es recomendable en el primer ciclo reducir la dosis en un 20%. Cada 28 días x 6 ciclos.

Bendamustina + Rituximab			
Bendamustina	70 mg/m ² *	IV	Días 1 y 2
Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 1 (ciclo 1)
	500 mg/m ²	IV	Día 1 (ciclos 2 al 6)

Ciclos cada 28 días x 6 ciclos.

**Se recomienda reducir la dosis en un 20 % en el primera ciclo.*

Bendamustina + Obinutuzumab			
Bendamustina	70 mg/m ² *	IV	Días 1 y 2
Obinutuzumab	100 mg día 1, 900 mg día 2, 1000	IV	Día 1 (ciclo 1)

	mg días 8 y 15 del ciclo 1. Luego 1000 mg día 1 de ciclos 2 al 6.		
--	--	--	--

Ciclos cada 28 días x 6 ciclos.

**Se recomienda reducir la dosis en un 20 % en el primer ciclo.*

- **IBRUTINIB:** 420 mg (3 cápsulas de 140mg) VO, diaria, hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

- **VENETOCLAX**

El riesgo de Síndrome de Lisis Tumoral (SLT) fue identificado con la primera dosis de venetoclax como consecuencia de la respuesta tumoral rápida en los primeros tres pacientes con LLC tratados con 100 o 200 mg. Por ello, se implementaron medidas para mitigarlo, identificando categorías de riesgo (bajo, intermedio y alto) e incluyendo pautas de hidratación, manejo de agentes antihiperuricémicos y controles de laboratorio según dichas categorías de riesgo.

Esquema de dosificación: la dosis de venetoclax debe ser administrada de acuerdo con un programa semanal de aumento de dosis hasta la dosis diaria recomendada de 400 mg en un período de 5 semanas. El escalamiento de la dosis sólo aplica para el primer mes de terapia.

Primer Mes:

- *Semana 1: 20mg/día*
- *Semana 2: 50mg/día*
- *Semana 3: 100 mg/día*
- *Semana 4: 200 mg/día*

A partir de la semana 5, se inicia la dosis completa de 400 mg/día la que se mantiene. Se administra por vía oral, una vez al día, hasta que se observe progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

❖ **ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS Y RIESGO DE INFECCIONES**

- Las citopenias inmunes (anemia hemolítica autoinmune y plaquetopenia autoinmune) son tratadas con corticoides: meprednisona 1 mg/kg/día vía oral o metilprednisolona en casos severos (pulsos de 1g /día x3). En algunas situaciones se requiere el uso de altas dosis de inmunoglobulinas 1 mg/kg/días 1 y 2 y Rituximab a la dosis convencional.

- En pacientes con infecciones recurrentes e hipogamaglobulinemia asociada (Ig G menor de 400 mg %) se recomienda el uso de Ig G EV (200 a 250 mg/kg cada 21 días).
- Se recomienda profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprima-sulfametoxazol en pacientes tratados con análogos de purinas y esteroides, durante 1 año (hasta seis meses posteriores al último ciclo de fludarabina) o hasta recuento de linfocitos CD4 > 250/mm³.
- Monitorear reactivación de citomegalovirus (PCR o pp65) en pacientes bajo tratamiento con alemtuzumab.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- *Guías de Diagnóstico y Tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología. 2017.*
- *Rawstron AC. Reproducible diagnosis of Chronic Lymphocytic Leukemia by flow cytometry: an European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) harmonisation project. Cytometry B Clin Cytom. 2017 Oct 10.*
- *Tam C and Seymour J. A new prognostic score for CLL. Blood 2014 124:1-2;*
- *Rassenti L, Huynh L, Toy T, et al. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leucemia. N Eng J Med 2004; 351: 893-901.*
- *Flinn I, Kumm E, Grever M, et al. Fludarabine and cyclophosphamide produces a higher complete response rate and more durable remissions than fludarabine in patients with previously untreated CLL. Program and abstracts of the 46th Annual Meeting of the American Society of Haematology. December 4-7 2004; San Diego, California. Abstract 475.*
- *Keating M, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005; 23: 4079-4088.*
- *Keating M, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath 1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. Blood 2002; 99: 3554-3561.*

- Moreton P, Kwnnwsy B, Lucas G, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2971-2979.
- British Committee for Standards in Haematology, General Haematology Task Force. *Br J Haematology* 2003; 120: 574-596.
- Stasi R., Pagano A., Stipa E., et al. Rituximab chimeric anti-CD10 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 98: 952-957.
- Oscier d et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of CLL. *Br J Haematol.* 2012,159.541-564.
- Fischer K et al. [Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group.](#) *J Clin Oncol.* 2011 Sep 10;29(26):3559-66
- Roberts A. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374:311-322

❖ B. LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOAS (LCV)

• INTRODUCCIÓN

Es un síndrome linfoproliferativo B, caracterizado por la presencia de linfocitos vellosos en sangre periférica y un patrón típico de infiltración en MO y bazo.

Es poco frecuente y afecta principalmente a hombres mayores de 40 años.

La enfermedad es generalmente indolente y los pacientes suelen estar asintomáticos, pero en algunos casos se desarrolla pancitopenia severa, esplenomegalia sintomática, infecciones o síntomas constitucionales.

Hay dos formas de presentación: la LCV clásica (85 a 90 % de los casos) y la LCV variante (10 a 15 %).

- **DIAGNÓSTICO**
- **Frotis de sangre periférica:** linfocitos con citoplasma amplio, bordes desflecados y núcleo ovoide o convoluto.
- **PAMO:** frecuentemente el aspirado es seco.
- **PBMO.** Es esencial para el diagnóstico. Se observa infiltración por linfocitos con halo citoplasmático, rodeados por fibras de reticulina.
- **Citoquímica:** fosfatasa ácida resistente al tartrato + (isoenzima 5).
- **Inmunofenotipo:**
 - **LCV clásica:** CD 19, 20, 22 +++, CD 11c +++, CD 25 +, CD 103 +, Ig Sm +, HC2 +, FMC 7 +, DBA 44 +, CD 5 neg.
 - **LCV variante:** CD 19, 20 y 22 +++, CD 25 neg, CD 103 +, HC 2 neg, CD 11c +

- **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Debe realizarse con otros procesos linfoproliferativos con expresión leucémica y con situaciones de fallo medular que cursen con citopenias: LLC, linfoma esplénico con linfocitos vellosos, leucemia prolinfocítica, LCV variante, aplasia de MO, anemia mieloptísica (infiltración medular por tumores sólidos).

- **TRATAMIENTO**

Muchos pacientes son asintomáticos y no requieren tratamiento durante cierto período de tiempo. El tratamiento se indica cuando el paciente desarrolla citopenias significativas (recuento de neutrófilos < 1000 por mm^3 , Hb < 11 gr %, plaquetas < 100.000 por mm^3), esplenomegalia sintomática, infecciones a repetición o síntomas constitucionales.

Opciones terapéuticas

- **Análogos de purinas.** Dos-clorodeoxiadenosina (2-Cda o cladribine), durante 5 días, IV o SC, en un único ciclo. Permite obtener remisión hematológica completa (RHC) en el 85 % y remisión hematológica parcial (RHP) en el 12 %. Las recaídas alcanzan al 10 % a los 3 años. En pacientes en recaída se puede repetir un curso de 2 Cda.
- **Interferón α :** Se reserva para pacientes que no hayan respondido a análogos de purinas o que tengan contraindicaciones para su uso. El tratamiento se

administra tres veces por semana por 12 a 18 meses. RHP en el 70 a 80 %, y RHC en el 9 %. Es frecuente la recaída luego de 1 a 2 años de su suspensión.

- **Esplenectomía.** En casos de esplenomegalia masiva sintomática o ruptura esplénica. También en los casos en los que persiste esplenomegalia sintomática y pancitopenia luego de la quimioterapia.
- **Anticuerpo monoclonal anti CD 20 (rituximab).** Diversas publicaciones mostraron la eficacia y superioridad del tratamiento combinado de cladribine + rituximab, incluso en pacientes con LCV variante, los cuales suelen ser resistentes al tratamiento con análogos de las purinas. La superioridad del esquema dependería de la capacidad de erradicar la enfermedad mínima residual, lo cual impactaría en la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global. El esquema muestra toxicidad aceptable. (Ver Cuadro 7)

Cuadro 7. Tratamiento en LCV

- 1) **CLADRIBINE:** 0.1 mg/kg/día SC ó IV Días 1 al 7. Un ciclo y evaluar.
- 2) **INTERFERON:** 2 a 3 millones U/m² SC. Tres veces por semana x 6 meses. Se puede escalar hasta 10 millones U en no respondedores.
- 3) **RITUXIMAB:** 375 mg/m²/semanal x 4 semanas. (Días 1, 8, 15, 22)
- 4) **CLADRIBINE + RITUXIMAB** (Cladribine 5,6 mg/m² IV días 1 al 5 + Rituximab 375nmg/m² desde el día 28 y x 8 ciclos semanales

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- *Guías de Diagnóstico y Tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología. 2017.*
- Cheson B., Sorensen J., Vena D., et al. *Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosina via the group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: a report of 979 patients. Journal of Clin Oncol 1998; 16: 3007-3015.*
- Nieva J., Bethel K., Saven A. *Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukemia. Blood 2003; 102: 810-813.*