

SINDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS B

A-Leucemia linfática crónica (LLC)

B-Leucemia de células vellosas (LCV)

A- LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC)

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfática crónica (LLC) 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/mm³ 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

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 para 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. **(Cuadro2)**

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.

j) **Estado mutacional de IGVH**: mutada se asocia a buen pronóstico y no mutada, 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

Clasificación de RAI (Cuadro 3)

Clasificación de BINET (Cuadro 4)

Actualmente se utiliza un nuevo índice pronóstico al tomar la decisión de iniciar el tratamiento: el IPI CLL (INDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LLC) **(Cuadro 5)**

TRATAMIENTO DE LA LLC

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 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 las expectativas del paciente. La detección 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.

- 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. Tratamiento de primera línea en LLC

Cuadro 7. Tratamiento de LLC recaída/refractaria

- . *En todos los casos el orden de escritura no implica preferencia, sino cronología de aprobaciones. La elección entre drogas diana se basa en la experiencia del profesional, preferencias del paciente y principalmente sus comorbilidades. Los tratamientos que incluyen quimio inmunoterapia se asocian a toxicidad hematológica y mayor frecuencia de neoplasias 2as.

ESQUEMAS TERAPÉUTICOS EN LLC

FLUDARABINA / CICLOFOSFAMIDA / RITUXIMAB (FCR):

<i>RITUXIMAB</i>	<i>375 mg/m²</i> <i>500 mg/m²</i>	<i>IV</i> <i>IV</i>	<i>Día 1 (1° ciclo)</i> <i>Día 1 (ciclos subsiguientes)</i>
<i>CICLOFOSFAMIDA</i>	<i>250 mg/m²</i>	<i>IV (infusión 1 h)</i>	<i>Días 1 a 3</i>
<i>FLUDARABINA</i>	<i>25 mg/m²</i>	<i>IV (infusión 30 min)</i>	<i>Días 1 a 3</i>

Ciclos cada 28 días

BENDAMUSTINE + RITUXIMAB

- *BENDAMUSTINE 70 mg/m² IV (Días 1 y 2). Es recomendable en el primer ciclo reducir la dosis en un 20%.*
- *RITUXIMAB 375 mg/m² ciclo 1 y 500 mg/m² ciclos 2 a 6.*

Cada 28 días x 6 ciclos

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 1ª dosis de venetoclax sobre la base de respuestas tumorales rápidas en los primeros 3 pacientes con LLC tratados con 100 o 200 mg. Por ello, se implementaron nuevas medidas para mitigar el riesgo de SLT: se identificaron y definieron las categorías de riesgo para los pacientes, incluyendo pautas de hidratación, manejo de agentes antihiperuricémicos y controles de laboratorio según riesgo bajo, intermedio o alto.

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 periodo de 5 semanas. El escalamiento de la dosis solo 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, inicia la dosis completa de 400 mg/día y se mantiene. Venetoclax se administra por vía oral, una vez al día, hasta que se observe progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Puede indicarse en monoterapia, en combinación con Obinutuzumab (1L) o Rituximab (R/R):

Venetoclax + rituximab: venetoclax 400 mg vía oral diario, luego del mes de ascenso paulatino de dosis, hasta 2 años y rituximab 375 mg/m² intravenoso el día 1 del 2do. mes de tratamiento y luego 500 mg/m² desde ciclo 2 al 6 una vez cada 28 días.

Venetoclax + obinutuzumab: obinutuzumab intravenoso por 6 ciclos iniciando día 1 con 100 mg y día 2 con 900 mg, seguido de 1000 mg día 8 y 15 del ciclo 1 y día 1 de los ciclos 2 a 6 cada 28 días. Venetoclax vía oral diario desde día 22 del ciclo 1, con ascenso habitual y paulatino de dosis (rump up) hasta 400 mg/ día durante 1 año.

ACALABRUTINIB: 100 mg VO, cada 12 h, hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. Puede indicarse en monoterapia o en combinación con Obinutuzumab.

IDELALISIB RITUXIMAB: idelalisib 150 mg cada 12 h vía oral, rituximab endovenoso 375 mg/m² seguido por 500 mg/m² cada 2 semanas por 4 dosis y luego cada 4 semanas por 3 dosis para un total de 8 infusiones.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS Y RIESGO DE INFECCIONES

- A. 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/d, días 1 y 2 y Rituximab a la dosis convencional.
- B. 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).
- C. 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.
- D. Monitorear reactivación de citomegalovirus (PCR o pp65) en pacientes bajo tratamiento con alemtuzumab.

BIBLIOGRAFÍA

-Guías de Diagnóstico y Tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología. 2021.

-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) harmonization 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.

-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 VELLOSA (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 menor de 1000 por mm³, Hb menor de 11 gr %, plaquetas < de 100.000 por mm³), esplenomegalia sintomática, infecciones a repetición o síntomas constitucionales.

Primera recomendación terapéutica

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

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

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

0,12 mg / kg en infusión EV semanal de 2 horas durante 6 semanas consecutivas. 0,10 mg/kg en infusión EV continua durante 7 días consecutivos.

0,14 mg/kg en inyección subcutánea una vez por semana por 5 semanas.

Tratamiento de la enfermedad en recaída. En los pacientes con recaídas a más de 2 años se recomienda reutilizar el agente análogo de purina inicial (cladribina en nuestro medio). En las recaídas más cercanas al primer tratamiento se recomienda: Rituximab 375 mg/m², 6 a 8 dosis semanales, produce más de 80% de respuestas globales y 60% RCs. La reiteración del tratamiento con rituximab ha producido buen número de respuestas. La combinación con análogos de purina ha sido reportada como superior (cerca 100%) pero probablemente más tóxica debido a inmunosupresión.

Otras opciones terapéuticas:

- a. **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.
- b. **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.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

-Guías de Diagnóstico y Tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología. 2021.

-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.

-Wierda W, Byrd JC, Abramson JS et al. Hairy Cell Leukemia Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15: 1414-1427.

-Thompson P, Ravandi F. How I manage patients with hairy cell leukaemia. *Br J Haematol*. 2017; 177: 543-556.

-Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2017; 129: 553-556.

