

# Síndromes linfoproliferativos crónicos



## Coordinadores:

Grecco, Horacio  
horaciogrecof@hotmail.com

Pose Cabarcos, Julio  
juliopose@hotmail.com

## Autores:

Bezares, Raimundo  
Bistmans, Alicia  
Borge, Mercedes  
Cabrejo, María del Rosario  
Cugliari, Silvana  
Custidiano, Rosario  
Dupont, Juan  
Gamberale, Romina  
Giordano, Mirta  
Kornblihtt, Laura  
Miroli, Augusto  
Pavlovsky, Miguel  
Riveros, Dardo  
Rodríguez, Cecilia  
Slavutsky, Irma  
Stanganelli, Carmen

## Declaración de conflictos de interés:

Julio Pose Cabarcos declara haber recibido honorarios por parte de Raffo, Abbvie, AstraZeneca, Novartis y Sanofi por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Raimundo Bezares declara haber recibido honorarios por parte de Elea por concepto de capacitación a la fuerza de ventas y asesor externo en Microsules. Mercedes Borge declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Silvana Cugliari declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, AstraZeneca, Raffo, Sanofi y Takeda por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías en las que ha participado. Rosario Custidiano declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Janssen y AstraZeneca por conferencias y asesorías en las que ha participado y por parte de AstraZeneca, Abbvie y MSD por Investigaciones de estudios clínicos. Augusto Miroli declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, AstraZeneca y Janssen por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Miguel Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Janssen, AstraZeneca, Ascentage Pharma y Merck por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado. Irma Slavutsky declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

## Índice

Leucemia linfática crónica.....	765
Leucemia de células vellosas (LCV) .....	779
Leucemia prolinfocítica B.....	787

# Leucemia linfática crónica



**Índice**

Introducción. Diagnóstico.....	767
Linfocitosis monoclonal B. Procedimientos diagnósticos.....	767
Estudios complementarios. Factores pronósticos.....	768
Estadificación. Tratamiento. Decisión de tratamiento.....	769
Elección de tratamiento.....	770
Tratamiento de primera línea. Tratamiento de segunda línea.....	770
Trasplante de médula ósea.....	773
Complicaciones infecciosas. Profilaxis antibiótica/antiviral.....	774
Profilaxis con gammaglobulina. Vacunaciones. Enfermedades autoinmunes asociadas.....	774
Transformación maligna. Leucemia prolinfocítica. Síndrome de Richter.....	775
Medicina transfusional y hemaféresis. Esplenectomía. Radioterapia. Esquemas terapéuticos..	775
Bibliografía.....	776

**Abreviaturas**

<b>LLC:</b>	leucemia linfática crónica
<b>LB:</b>	linfocitos B
<b>SP:</b>	sangre periférica
<b>M:</b>	IGVH mutado
<b>NM:</b>	IGVH no mutado
<b>PC</b>	Pneumocystis carinii
<b>AHAI:</b>	anemia hemolítica autoinmune
<b>TPI:</b>	trombocitopenia inmune
<b>TREGS:</b>	linfocitos T reguladores

## Introducción

La leucemia linfática crónica (LLC) es una neoplasia compuesta por linfocitos B (LB) clonales CD5+ CD23+, pequeños, redondos, ligeramente irregulares en la sangre periférica, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos, asociados con prolinfocitos y parainmunoblastos que forman centros de proliferación en tejidos infiltrados.

Afecta principalmente a personas mayores de 55 años de edad, incrementándose hacia la séptima década de vida.

Los pacientes con LLC pueden presentar una amplia gama de síntomas y signos al momento del diagnóstico, sin embargo un 70% de ellos son diagnosticados en forma incidental durante un recuento hematológico de rutina.

Las manifestaciones clínicas de la LLC incluyen:

- linfadenopatías pequeñas y simétricas (50-90% de los casos) cervicales, supraclaviculares y/o axilares.
- esplenomegalia, moderada, no dolorosa (25-54% de los casos).
- hepatomegalia, moderada, no dolorosa (10-20% de los casos).
- inmunodeficiencia adquirida: hipogammaglobulinemia.
- predisposición a infecciones repetidas, como neumonía, herpes simple labial y herpes zóster.
- astenia y fatiga.
- fiebre, escalofríos, sudores nocturnos y pérdida de peso (síntomas B).
- citopenias y otras manifestaciones autoinmunes.

## Diagnóstico

El diagnóstico requiere la presencia de:

- linfocitosis absoluta  $>5 \times 10^9$  LB clonales/l (5000/ $\mu$ l) en sangre periférica (SP).
- morfología: en el examen microscópico del frotis de SP se observan células morfológicamente similares a los linfocitos maduros, de tamaño pequeño, núcleo con cromatina condensada como en "damero" y citoplasma escaso, ligeramente basófilo y sin gránulos.
- citometría de flujo: permite confirmar el diagnóstico por la detección de LB clonales con un fenotipo característico aunque relativamente heterogéneo. La LLC típica expresa de forma constante CD19+ CD5+ CD23+ y CD200+/++ junto a expresión débil de CD20 y de cadena liviana de superficie kappa o lambda (criterio mínimo). También se caracteriza por la expresión débil de CD22, CD79b, CD43, CD81 e IgM/IgD de superficie (respecto a los LB maduros de SP).

La positividad de CD23 y CD43 asociada a la sobreexpresión de CD200 y baja intensidad de CD20, CD79b, CD22, CD81 favorecen el diagnóstico de LLC sobre linfoma del manto.

El inmunofenotipo discrimina de otros desórdenes linfoproliferativos B, específicamente linfoma del manto, tricoleucemia, linfoma de la zona marginal y linfoma linfoplasmocítico.

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. Rawstron A. Leukemia. 2016.

*Linfoma linfocítico: entidad que se caracteriza por presentar <5000 LB monoclonales/ $\mu$ l asociado a adenopatías mayores de 1,5 cm y/o infiltración de médula ósea. Debe ser confirmado por biopsia del ganglio linfático. Se recomienda un panel de inmunohistoquímica que incluya: CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, cadenas livianas y ciclina D1.*

**Linfocitosis monoclonal B:** se denomina así a la presencia de una expansión clonal de LB <5000/ $\mu$ l con morfología y fenotipo característicos de LLC, que puede ser detectada en SP de individuos sanos o

asintomáticos y que no se acompaña de adenopatías, organomegalias, citopenia, ni otros síntomas relacionados con la enfermedad. Se recomienda estratificar a los pacientes de acuerdo al número de LB clonales (mayor y menor de 500 por  $\mu\text{l}$ ). Los pacientes con recuentos  $>500/\mu\text{l}$  deben tener un seguimiento semejante al estadio RAI 0 de portadores de LLC. Se estima que aproximadamente 1-2% al año pueden progresar a LLC. Los pacientes con linfocitosis de causa desconocida que no hayan sido estudiados inicialmente por citometría, se controlarán mensualmente por 3-6 meses y, de persistir o incrementar, se recomienda proceder con el estudio.

En cuanto a su clasificación, la WHO la divide en tres subtipos:

- Bajo recuento o expansión clonal de células B (*Low-count or clonal B-cell expansion*) linfocitosis por debajo de  $0,5 \times 10^9/\text{L}$  sin otras características de LLC/SLL
- MBL tipo CLL/SLL: recuento de células LLC monoclonales  $\geq 0,5 \times 10^9/\text{L}$  recuento de células B totales menor de  $0,5 \times 10^9/\text{L}$  sin otras características de LLC/SLL.
- MBL tipo no-CLL/SLL: Cualquier otra expansión de células B sin síntomas de neoplasia de células B maduras.

En tanto que el Consenso Internacional presenta sólo dos grupos:

- Tipo LLC (recuento bajo y alto)
- MBL tipo no-CLL/SLL

### Procedimientos diagnósticos

Recuento  $>5000/\mu\text{l}$  de LB de morfología y fenotipo compatible con LLC.

La aspiración de médula ósea y la biopsia no son necesarias para el diagnóstico, pero podrían ser de utilidad en casos seleccionados para evaluar citopenias. La biopsia de médula ósea siempre debe estudiarse para certificar la remisión completa.

### Estudios complementarios

Se recomienda:

- $\beta 2$  microglobulina, LDH, Coombs directa, proteinograma electroforético con cuantificación de inmunoglobulinas y crioglobulinas.
- Serología HIV, hepatitis B, C, CMV: en casos de riesgo epidemiológico y al momento del tratamiento.
- Considerar embarazo y fertilidad.

### Factores pronósticos:

- FISH (*Fluorescence in situ hybridization*) para rearrreglos genómicos de importancia pronóstica.
  - Se recomienda FISH para delección (del) 17p13 como mandatorio antes de iniciar tratamiento, inicial o de una recaída.
  - El punto de corte para del 17p es 6%. La presencia de mutación de p53 tiene igual valor pronóstico y pueden encontrarse positividad en ausencia del 17p.
  - Del 17 sin progresión de enfermedad no es indicación de tratamiento.
  - La delección 13q14 como única anomalía es de buen pronóstico, excepto que el clon supere el 70%, donde adquiere valor pronóstico desfavorable.

### Valor pronóstico de las alteraciones genéticas

Pronóstico		
Favorable	Intermedio	Adverso
del13q14 como única anomalía (clon $<70\%$ )	Cariotipo y FISH normal	del 11q22
	Trisomía 12	del 17p13 (clon $>20\%$ )
		Cariotipo complejo

- El estado mutacional de IGVH permite definir dos grupos de pacientes: IGVH mutado (M) ( $<98\%$

de homología respecto de la línea germinal) asociado a buen pronóstico, y no mutado (NM) ( $\geq 98\%$  de homología) relacionado a mal pronóstico (estadísticamente significativo en estadios Binet A). Los pacientes con LLC NM se asocian a una menor supervivencia global y un mayor riesgo de recaída después del tratamiento, incluyendo el trasplante de células hematopoyéticas.

- Se debe solicitar al bioquímico a cargo del estudio que reporte la presencia o no de receptores este-reotipados (40% de los pacientes) y a qué pertenece.  
La presencia del “subset” #2 se encuentra asociado a pronóstico adverso y mala respuesta a trata-miento con QIT, y el “subset” #8 a evolución a Richter.
- Biopsia ganglionar: en el caso de adenopatías que aumentarían rápidamente en un paciente con LLC conocida, para evaluar la posible transformación a un linfoma de alto grado (síndrome de Richter). En esta situación puede ser de utilidad el PET para definir la adenopatía a biopsiar, teniendo en cuenta que las de mayor rédito diagnóstico presentan SUV superior a 10.
- Deficiencia de vitamina D: se asoció con un menor tiempo de inicio del tratamiento y una tendencia hacia una menor supervivencia. Es aconsejable suplementar a los pacientes con dosaje de Vitamina D inferior a 30.

Puede tener valor pronóstico independiente.

### Estadificación

Son de uso común el sistema de Rai (Estados Unidos) y el de Binet (Europa). Debido a su amplio uso, el sistema de Rai-Sawitsky se describe en primer lugar, seguido por el de Binet.

Estadio RAI	Riesgo	
<b>0</b>	Bajo	Linfocitosis en la sangre y en la médula solamente
<b>I</b>	Intermedio	Linfocitosis con adenomegalia en cualquier sitio
<b>II</b>		Linfocitosis con esplenomegalia y/o hepatomegalia con o sin adenomegalia.
<b>III</b>	Alto	Linfocitosis con anemia relacionada con la enfermedad (Hb < 11 g/dL)
<b>IV</b>		Linfocitosis con trombocitopenia (< 100 x 10 <sup>9</sup> /L) relacionada con la enfermedad

Estadio Binet	
A	Hemoglobina > 10 g/dL, plaquetas > 100.000/ $\mu$ L y menos de 3 áreas ganglionares afectadas*.
B	3 o más áreas ganglionares afectadas* con hemoglobina y plaquetas como en A
C	Hemoglobina < 10 g/dL, plaquetas < 100.000/ $\mu$ L o ambas cosas.

\* *Ganglios linfáticos de cabeza y cuello (sitios múltiples cuentan como un área), los ganglios linfáticos de la axila (uni o bilaterales cuenta como un área), los ganglios linfáticos inguinales (uni o bilaterales cuentan como un área), esplenomegalia y hepatomegalia (un área cada uno).*

Actualmente se desarrolló una clasificación que combina los estadios clínicos y variables biológicas que permite una mejor definición del pronóstico del paciente.

CLL-IPI (de utilidad pronóstica en el tratamiento con inmunoterapia)

Variables a considerar		
del 17p13, o mutación TP53		4 puntos
<b>Estado mutacional IGVH <math>\beta 2</math> microglobulina</b>	No mutada	2 puntos
	> 3.5 mg/dl	2 puntos
<b>Estadio clínico</b>	Binet B-C; RAI 3-4	1 punto
<b>Edad</b>	> 65 años	1 punto

Grupo de riesgo	Puntaje	Sobrevida a 5 años (%)
Bajo	0-1	93.2
Intermedio	2-3	79.4
Alto	4-6	63.6
Muy alto	7-10	23.3

## Tratamiento

### Decisión de tratamiento

En el momento del diagnóstico la mayoría (2/3) de los pacientes con LLC no necesitan tratamiento. Lo requerirán ante la presencia de síntomas y/o la evidencia de progresión caracterizada por:

- Pérdida de peso de más del 10% en 6 meses.
- Fatiga, fiebre de más de 2 semanas no relacionada con otra condición y atribuible a la leucemia.
- Diaforesis nocturna por más de 1 mes y que llame la atención del paciente.
- Anemia y/o trombocitopenia por insuficiencia medular progresiva.
- Anemia y/o trombocitopenia autoinmunes que sean refractarias a tratamientos útiles en eventos inmunes (corticoides, inmunosupresores, anti CD20).
- Cualquier otro proceso auto inmune que genere déficit orgánico (nefropatía autoinmune, neuropatía desmielinizante, etc.)
- Esplenomegalia progresiva o sintomática o más de 6 cm por debajo del reborde costal.
- Infiltración en órganos no linfoides y si se presenta con síntomas relacionados.
- Linfadenopatía > a 10 cm o adenomegalia sintomática progresiva.
- Linfocitosis progresiva, un aumento >50% en 2 meses o un tiempo de duplicación <6 meses en pacientes con linfocitos > 30.000/ul acompañado de síntomas.
- Transformación maligna (S. de Richter, L. prolinfocítica).
- No es indicación de tratamiento antileucémico la hipogammaglobulinemia o la presencia de componente monoclonal, salvo la reposición de gammaglobulina intravenosa en infecciones recurrentes.

Los pacientes con Rai de riesgo bajo o Binet A sólo requieren un seguimiento cada 3 meses el primer año y luego bianual. En múltiples estudios y meta-análisis, el inicio temprano de la quimioterapia no ha demostrado beneficio, y podría aumentar la morbilidad en la LLC. Sólo puede considerarse en ensayos clínicos. Los pacientes no mutados y/o con del 17p deben seguirse con mayor frecuencia ya que presentan alto riesgo de progresión.

### Elección del tratamiento

Debe realizarse en base a los siguientes parámetros:

- del17p13, mutación TP53, del11q22.
- Estado mutacional de IGHV.
- Edad y estado funcional del paciente.
- Enfermedades y fármacos concomitantes.
- Objetivo a alcanzar.
- Expectativas del paciente.
- Experiencia del profesional o centro.
- Disponibilidad de drogas según cobertura.

### Tratamiento de primera línea

LLC: SIN alteraciones genéticas de ALTO RIESGO \*

(ausencia de mutación TP53, del17p13, cariotipo complejo) e IGHV mutado

ibrutinib

venetoclax + obinutuzumab

acalabrutinib

zanubrutinib

venetoclax + ibrutinib



Otras opciones: inmunoterapia ^

En caso de no tener acceso a los tratamientos recomendados (todos disponibles en Argentina), y habiendo estudiado de manera completa al paciente (del17p, mutación TP53, del 11q siendo todos negativos y estatus mutacional IGHV mutado) considerar la posibilidad de FCR como otra opción terapéutica en aquellos menores de 65 años (aptos) con una depuración de creatinina mayor a 70 ml/min y sin comorbilidades significativas (CIRS menor a 6 puntos), hablando con el paciente sobre los riesgos a corto y largo plazo. Todos los estudios con drogas blanco demostraron superioridad sobre este esquema cuando fue utilizado como rama comparadora.

Es importante la adecuada evaluación de la función cardíaca, que debería realizarse antes del inicio de tratamiento con iBTK, debido a la mayor incidencia de eventos adversos cardiológicos reportados, especialmente con el de primera generación. Además, considerar las medicaciones concomitantes y su eventual interacción con esta clase de drogas.

LLC: CON del17p13/ mut TP53, IGHV no mutada, cariotipo complejo

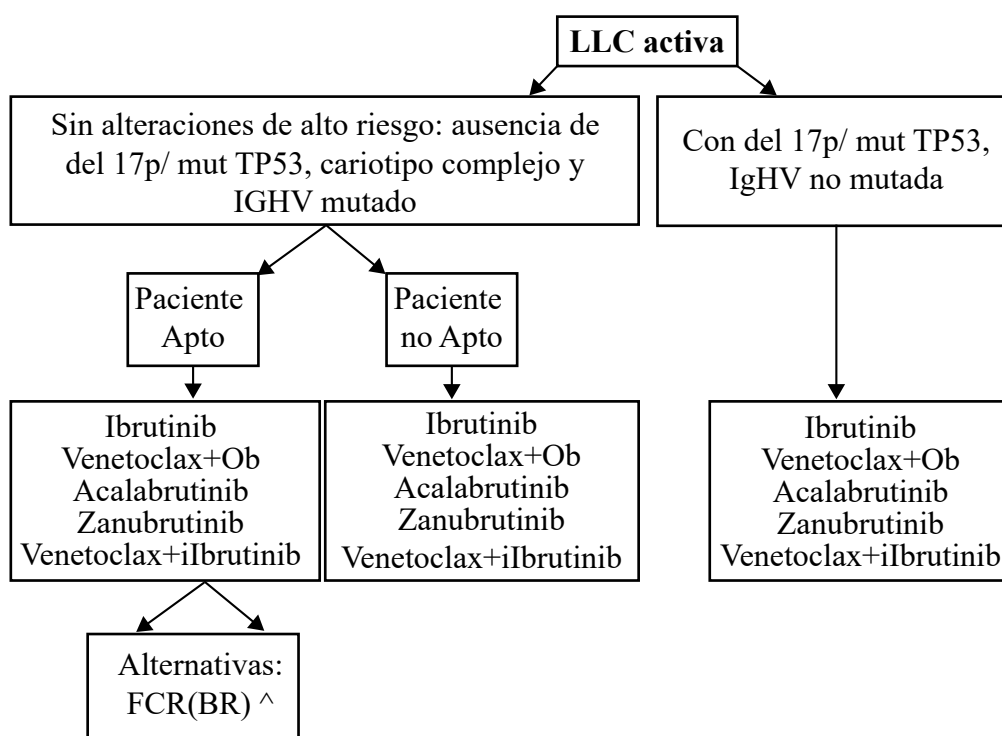
ibrutinib

venetoclax + obinutuzumab

acalabrutinib

zanubrutinib

venetoclax + ibrutinib

**Tratamiento de segunda línea para enfermedad sintomática o avanzada**

Considerar los siguientes factores:

- Esquema de tratamiento previo.
- Estado mutacional IGHV, del17p13/mutación TP53.
- Estado psico-físico y preferencias del paciente.
- Accesibilidad, aprobaciones regulatorias regionales y perfil de seguridad de los nuevos agentes.
- Analizar la posibilidad de ingreso a estudio clínico.

**En pacientes recaídos a inmunoterapia**

Ibrutinib

Venetoclax + rituximab

Acalabrutinib

Zanubrutinib

### En pacientes progresados a inhibidores del BTK:

Venetoclax + rituximab

En pacientes intolerantes y no refractarios a ibrutinib se puede considerar acalabrutinib o zanubrutinib

### En pacientes recaídos a venetoclax:

Ibrutinib Acalabrutinib

Zanubrutinib

En pacientes intolerantes y no refractarios a ibrutinib se puede considerar acalabrutinib o zanubrutinib

En pacientes con recaída alejada luego de discontinuación a venetoclax se puede considerar un nuevo régimen con el mismo. \*\*

### Recaída a Inh BTK y venetoclax:

(en caso de los dobles refractarios)

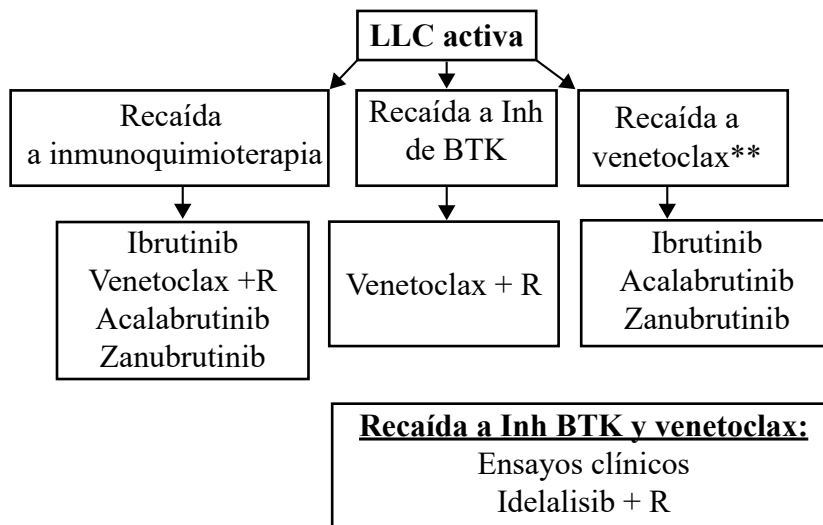
Idelalisib rituximab.

Ensayos clínicos

Considerar trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en pacientes refractarios a 2 grupos de drogas blanco (iBTK e iBCL-2) o a aquéllos recaídos a una línea de droga blanco con alteraciones genéticas de mal pronóstico.

\*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 2as. neoplasias

### Algoritmo terapéutico en recaída



Al utilizar venetoclax deben respetarse estrictamente las pautas de administración para evitar el síndrome de lisis tumoral. Se deberá clasificar al paciente de acuerdo al riesgo de lisis tumoral y para los pacientes de alto riesgo de lisis tumoral o con depuración de creatinina <80 ml/min y riesgo intermedio de lisis tumoral internarlo para las primeras dosis de 20 mg y 50 mg de venetoclax.

**Riesgo de lisis tumoral y manejo del venetoclax**

Carga tumoral	Profilaxis	Monitoreo laboratorio de lisis
Riesgo bajo Ganglios <5 cm y Recuento absoluto de linfocitos <25 x 10 <sup>9</sup> /L	Hidratación oral (1.5-2 L) Alopurinol oral	Ambulatorio - Pre-dosis a las 6 a 8 hs y a las 24 horas de las dosis de 20 mg y 50 mg - Pre-dosis en las subsiguientes escaladas
Riesgo mediano Ganglios entre 5 cm y < 10 cm o Recuento absoluto de linfocitos >25 x 10 <sup>9</sup> /L	Hidratación oral (1.5-2 L) y considerar hidratación adicional EV Alopurinol oral	Ambulatorio - Predosis a las 6 a 8 hs y a las 24 horas de las dosis de 20 mg y 50 mg - Pre-dosis en las subsiguientes escaladas
Riesgo alto Ganglios entre >10 cm o Recuento absoluto de linfocitos >25 x 10 <sup>9</sup> /L con ganglios > 5 cm	Hidratación oral (1.5-2 L) e hidratación adicional EV (150-200 mL/h de acuerdo a tolerancia) Alopurinol oral Si el ácido úrico basal es alto considerar rasburicasa	Hospitalizado - Pre-dosis a las 4, 8, 12 y 24 horas con las dosis de 20 mg y 50 mg Ambulatorio con subsiguientes dosis - Pre-dosis a las 6 a 8 hs y a las 24 horas

**Criterios de respuesta:**

Grupo A Criterios de carga tumoral	Parámetro	Remisión completa	Remisión parcial reducción	Enfermedad progresiva aumento
	Linfadenopatía	Ninguna < 1,5 cm	≥ 50%	≥ 50%
	Hepatomegalia	Ausente	≥ 50%	≥ 50%
	Esplenomegalia	Ausente o menor a 13 cm	≥ 50%	≥ 50%
	Médula ósea	Normocelular <30% linfocitos, sin nódulos linfoides. Si es hipocelular: RC con insuficiente recuperación hematopoyética.	50% reducción del infiltrado o nódulos linfoides persistentes.	
	Linfocitos en sangre	<4000/ul	≥ 50% del basal	≥ 50% del basal

Grupo B Criterios de función hematopoyética	Parámetro	Remisión completa	Remisión parcial	Enfermedad progresiva
	Recuento de plaquetas	> 100000/μL	> 100000/μL o ≥ 50% del basal	≥ 50% del basal
	Hemoglobina (sin EPO)	> 11g/dL	> 11g/dL o ≥ 50% del basal	≥ 2 g/dL del basal
Neutrófilos (sin G-CSF)	> 1500/ μL	> 1500/ μL o ≥ 50% del basal		

Debe tenerse en cuenta en los pacientes que reciben ibrutinib e inhibidores de tirosina quinasa, la situación de linfocitosis inicial que producen estos medicamentos, no significa progresión de la enfermedad.

**Trasplante de médula ósea**

La determinación de la elegibilidad de trasplante debe hacerse en base a evaluación de riesgos y beneficios, teniendo en cuenta las necesidades y deseos del paciente. Depende del tipo de trasplante (allogénico

relacionado y no relacionado) y el régimen de acondicionamiento (mieloablativo y no mieloablativo). Son considerados elegibles para trasplante alogénico no mieloablativo si tienen <65 años de edad, funcionalidad hepática, cardíaca y renal normales, y un buen estado funcional (ECOG 0 o 1). Para el trasplante alogénico mieloablativo, la elegibilidad es más restrictiva, ya que los pacientes deberían tener <55 años de edad. El autoTMO no es superior al tratamiento convencional en LLC.

\* AloTMO es un tratamiento potencialmente curativo aún en pacientes con LLC de alto riesgo.

El aloTMO es más efectivo cuando se lo realiza precozmente antes de la quimio-resistencia y previo a otras toxicidades.

\* Además del riesgo dado por la enfermedad, los riesgos asociados al paciente, como edad y comorbilidades, deben ser considerados al momento de la decisión del TMO. Se recomienda estudio de inmunofenotipo en familiares relacionados de pacientes en plan de aloTMO (probabilidad de linfocitosis monoclonal desconocida).

### Complicaciones infecciosas de la LLC

Los pacientes tienen mayor predisposición a padecer enfermedades infecciosas por incompetencia inmunológica de linfocitos B, T, NK, neutropenia e hipogammaglobulinemia, y es la principal causa de mortalidad y morbilidad.

#### Profilaxis antibiótica/antiviral

No existe una indicación estándar para la profilaxis antimicrobiana en pacientes con LLC, y en general las recomendaciones derivan de observaciones de los ensayos clínicos e informes anecdóticos.

Se recomienda profilaxis antibiótica y antiviral en regímenes con análogos de purinas y esteroides para *Pneumocystis carinii* (PC)/*jirovecii* con sulfametoxazol-trimetoprima durante 1 año o el período que tenga linfocitopenia CD4 (<250/mm<sup>3</sup>).

También se recomienda profilaxis para PCP y vigilar la reactivación del CMV en caso de tratamiento con idelalisib rituximab.

De menor valor es la administración de aciclovir/valaciclovir en la profilaxis para herpes.

#### Profilaxis con gammaglobulina

La presencia de hipogammaglobulinemia severa (<400 mg/dl) asociada a infección que requiera tratamiento ATB sistémico o infecciones a repetición con tratamientos ATB orales justifica el tratamiento de reemplazo con gammaglobulina polivalente 20 a 25 gramos mensuales o ajustar la dosis e intervalo para mantener >500 mg/dl de IgG. En los pacientes con deficiencia de IgM o IgA se sugiere utilizar reemplazo con gammaglobulina que contengan IgM e IgA.

#### Vacunaciones

Las vacunaciones antineumocócica cada 5 años y antigripal polivalente anual son recomendadas en LLC. Se contraindica el uso de vacunas con microorganismos atenuados virales y bacterianos. Los pacientes sometidos a esplenectomía se deben vacunar, por lo menos con 1 semana de antelación, contra Neumococo, *Haemophilus* y *Neisseria meningitidis*. Vacunación para Herpes Zoster en mayores de 50 años.

Shingrix® surge de una combinación de un antígeno de superficie viral llamado glicoproteína E (gE) y un adyuvante conocido como AS01B, destinado a generar una respuesta inmune fuerte y duradera que puede ayudar a superar la disminución de la inmunidad en los adultos mayores.

Esta vacuna está indicada para su uso en adultos a partir de los 50 años. El esquema consiste en dos dosis separadas por un intervalo de entre 2 y 6 meses administrados por vía intramuscular. Además de la alta eficacia, esta vacuna resulta muy atractiva porque puede ser usada en personas con inmunocompromiso, población con mayor riesgo de presentar herpes zóster, dado que contiene partículas de virus inactivado a diferencia de Zostavax® que contiene virus vivo atenuado.

Serología para hepatitis cuando se haga tratamiento con anti CD20.

#### Enfermedades autoinmunes asociadas

Son frecuentes la AHAI (anemia hemolítica autoinmune) y TPI (trombocitopenia inmune). La AHAI

asociada a LLC puede ser “espontánea” o inducida por fármacos. En su evolución, más del 25% de los pacientes tienen prueba de Coombs directa positiva, pero sólo un número menor desarrolla AHAI. El descenso de Hb, aumento de LDH, reticulocitos y bilirrubina y la disminución de haptoglobina son elementos de diagnóstico. El tratamiento se basa en corticoides:

Prednisona (1 mg/kg/día vía oral) o metilprednisolona en casos severos (EV 1 g/día por 3 días) o IgG endovenosa (0,4 mg/kg/día por 5 días). En pacientes que no responden a corticoides las opciones son: rituximab, esplenectomía o tratamiento de la enfermedad.

Típicamente la AHAI inducida por fármacos puede ocurrir durante o después de la exposición a fludarabina (la asociación de fludarabina y ciclofosfamida pareciera disminuir el riesgo) y con menor frecuencia a otros fármacos, y puede ser grave. Se la relaciona a la disminución de los linfocitos T reguladores (TREGS) producida por las drogas antineoplásicas. Responde a los esteroides, pero sólo la mitad de los pacientes permanecen en remisión cuando se suspende la inmunosupresión.

En cuanto al tratamiento de la TPI es el mismo que para los casos espontáneos, la mitad responde a la corticoterapia, IG EV y un número importante tiene además AHAI (síndrome de Evans). En recaídos y refractarios la esplenectomía y rituximab pueden ser efectivos.

El uso de trombopoyéticos puede ser de utilidad.

Otros desórdenes más raros (< 1%), aplasia pura eritroide, granulocitopenia autoinmune, son tratados con ciclosporina A.

### **Transformación maligna**

#### **LLC en transformación prolinfocítica**

La sufren una pequeña proporción de pacientes con LLC (incremento de prolinfocitos en SP entre 11%-54%) y debe distinguirse de la leucemia prolinfocítica B (entidad clínica que se caracteriza por un aumento mayor al 55% de prolinfocitos).

#### **Síndrome de Richter (SR)**

Se trata de la aparición de un linfoma agresivo en un paciente con LLC, se ve en el 3-10% de los casos y habitualmente se trata de un linfoma difuso de células grandes B, rara vez de un linfoma Hodgkin y hay casos raros descritos con LNH-T. Los síntomas comunes son la pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de masa muscular y el aumento de hepatoesplenomegalia y linfadenopatías asimétricas. Considerarlo además cuando hay un incremento de la LDH sin otra causa que lo justifique.

El PET-TC puede ser utilizado para el diagnóstico precoz de SR. Debe realizarse una biopsia guiada por PET en aquella adenopatía más hipercaptante, siempre y cuando supere un SUV de 5, de ser menor el SUV puede considerarse que dicha adenopatía se debe a la LLC de base. El SR puede estar relacionado con la transformación maligna del clon LLC o ser una segunda neoplasia. En los casos clonalmente no relacionados a la LLC la variante más común es la centro-germinal y suelen responder a R-CHOP. En los casos clonalmente relacionados a la LLC, suelen corresponder a la variante ABC siendo estos últimos de peor pronóstico. Para distinguir un SR relacionado a la LLC de base vs el no relacionado debe realizarse rearrreglo (secuenciación) del gen *IGVH*, siendo esto muy relevante para decidir un tratamiento debido al pronóstico diferente. En los linfomas sin relación clonal con la LLC se recomienda RCHOP. En el SR clonalmente relacionado a la LLC se recomiendan esquemas más intensivos, como por ejemplo R-DAEPOCH, sin existir consenso actualmente. Debe consolidarse el tratamiento con un trasplante de CPH, si el paciente tiene donante y es apto como primera opción un trasplante alogénico, y si no tiene donante o no es apto para un trasplante alogénico considerar el trasplante autólogo de CPH. El SR no relacionado clonalmente a la LLC de base no requiere consolidación con trasplante si logra remisión completa. Para segunda línea considerar esquemas como R-DHAP, RESHAP, o esquemas con venetoclax.

Si la transformación correspondiera a Hodgkin debe ser tratado como tal.

#### **Medicina transfusional y hemaféresis**

- Las transfusiones de hemoderivados deberán ser irradiadas y leucodeplecionadas, sobre todo en los pacientes que reciben o recibieron tratamiento con análogos de purinas.

La hiperleucocitosis, complicación extremadamente rara puede producir un síndrome de hiperviscosidad

con alteración de la función del sistema nervioso central y/o insuficiencia respiratoria. No transfundir eritrocitos a menos que la Hb presente valores de riesgo para el paciente. Podrían ser necesarios la leucoaféresis, prednisona, uricosúricos y quimioterapia.

### Esquemas terapéuticos

#### Fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR)

Fludarabina: 25 mg/m<sup>2</sup>/día IV en bolo lento, días 2 a 4 1er. ciclo; días 1 a 3 ciclos 2° a 6° ciclo; cada 4 semanas.

Ciclofosfamida: 250 mg/m<sup>2</sup> IV diluidos en 500 cc de D 5% a pasar en 30 minutos. Días 2 a 4 1er. ciclo; días 1 a 3 ciclos 2° a 6°; cada 4 semanas.

Rituximab: 1° ciclo: 375 mg/m<sup>2</sup> día 1, ciclos 2° a 6°: 500 mg/m<sup>2</sup> en infusión IV lenta, cada 4 semanas. Una hora antes 1 gr de paracetamol y 30 mg de difenhidramina y 100 mg de metilprednisona.

Bactrim forte: (sulfametoxazol-trimetoprim 800-160 mg) 1 comprimido 3 días a la semana (profilaxis PC).

#### Bendamustina (más rituximab)

Bendamustina 90 mg/m<sup>2</sup> (en pacientes sin tratamiento previo) o 70 mg/m<sup>2</sup> (en segunda línea): días 1 y 2 cada 28 días por 6 ciclos. Es recomendable en el primer ciclo reducir la dosis en un 20%.

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ciclo 1°, 500 mg/m<sup>2</sup> ciclos 2° a 6°, por 6 ciclos cada 28 días.

**Ibrutinib** 420 mg (tres cápsulas de 140 mg) vía oral diaria, hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

**Acalabrutinib** 100 mg cada 12 hs vía oral diaria, hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

**Zanubrutinib** 320 mg vía oral diaria (4 cápsulas de 80 mg juntas una vez al día o 160 mg cada 12 hs) hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

**Venetoclax + rituximab:** venetoclax 400 mg vía oral diario, luego del mes de ascenso paulatino de dosis, hasta 2 años y rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> intravenoso el día 1 del 2do. mes de tratamiento y luego 500 mg/m<sup>2</sup> 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.

**Venetoclax + ibrutinib:** ibrutinib 420 mg (tres cápsulas de 140 mg) vía oral diaria durante 3 ciclos (1 ciclo son 28 días), seguido de 12 ciclos de venetoclax + ibrutinib comenzando en el ciclo 4. Venetoclax vía oral diario desde día 1 del ciclo 4, con ascenso habitual y paulatino de dosis (*rump up*).

**Idelalisib rituximab:** idelalisib 150 mg cada 12 hs vía oral, rituximab endovenoso 375 mg/m<sup>2</sup> seguido por 500 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas por 4 dosis y luego cada 4 semanas por 3 dosis para un total de 8 infusiones.

Ante la frecuencia de segundas neoplasias no linfoides asociadas a LLC se aconseja en mayores de 60 años: examen dermatológico con dermatoscopio una vez al año, VCC, Rx de tórax y examen de mamas de acuerdo a grupo de riesgo.

### Bibliografía

- Mauro FR, Giammartini E, Gentile M et al. Clinical features and outcome of familial chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2006; 9:1117-1120.
- The international CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic

- lymphocytic leukemia(CLL-IPI): a meta analysis of individual patient data. *The Lancet Oncol.* 2016; s1470-s2046.
- Bezares R, Ledesma IL, Solessi M et al. Análisis del valor de la vitamina D como factor pronóstico en Leucemia linfática crónica. Posible implicancia terapéutica. *Hematología.* 2012; 16: 79-85.
  - Byrd J C, Brown J R, O'Brien S. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med.* 2014; 371: 213-23.
  - Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1975; 46: 219-234.
  - Binet J, Lepage M, Dighiero G et al. A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. *Cancer.* 1977; 40: 855-864.
  - Bottcher S, Ritgen M, Fischer K et al. Minimal Residual Disease Quantification Is an Independent Predictor of Progression-Free and Overall Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multivariate Analysis From the Randomized GCLLSG CLL8 Trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 980-988.
  - Robak T, Dmoszynska A, Solal-Clygny P et al. Rituximab Plus Fludarabine and Cyclophosphamide Prolongs Progression-Free Survival Compared With Fludarabine and Cyclophosphamide Alone in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1756-1765.
  - Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine in Combination With Rituximab for Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 3209-3216.
  - Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol.* 2012; 159: 67-77.
  - Hillmen P, Gribben JG, Follows GA et al. Rituximab Plus Chlorambucil In Patients with CD20-Positive B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final Response Analysis of An Open-Label Phase II Study. *ASH Annual Meeting Abstracts 2010;* 116: 697.
  - Goede V, Fischer K, Busch R et al. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. *Leukemia.* 2013; 27: 1172-1174.
  - Campo E, Cymbalista F, Ghia P et al. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics. *Haematologica.* 2018; 103: 1956-1968.
  - Furman RR, Sharman JP, Coutre SE. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2014; 370: 997-1007.
  - Dreger P, Corradini P, Kimby E et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia.* 2006; 21: 12-17.
  - Stilgenbauer S, Eichhorst B, MD, Schetelig J et al, Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicenter, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncol.* 2016; 17:768-778.
  - Young J-AH. Epidemiology and Management of Infectious Complications in Contemporary Management of Chronic Leukemias. *Infectious Disorders - Drug Targets (Formerly Current Drug Targets Infectious Disorders).* 2011; 11: 3-10.
  - Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, Moreno C, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *Br J Haematol.* 2011; 154: 14-22.
  - Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2019; 94: 1266-1287.
  - Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014; 371: 213-223.
  - Burger JA, Tedeschi A, Barr PM et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2425-2437.
  - Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA et al. Ibrutinib Regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2517-2528.
  - Moreno C, Greil R, Demirkan F et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicenter, randomi-

- sed, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 43-56.
- Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2019; 380:2225-2236.
  - Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2019; 381: 432-443.
  - Byrd JC, Harrington B, O'Brien S et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374: 323-332.
  - Sharman JP, Egyed M, Jurczak W et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 395: 1278-1291.
  - Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1107-1120.
  - Paolo Ghia et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 2849-2861.
  - Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014;370: 997-1007.
  - Condoluci A et al. Richter Syndrome. *Curr Oncol Rep*2021; 23: 26.
  - Jennifer R Brown, Barbara Eichhorst, Peter Hillmen, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia . *N Engl J Med,* 2023 Jan 26;388(4):319-332.
  - Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127:2375-90.
  - Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022; 36:1720-48.
  - Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC et al. The International Consensus Classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood.* 2022;140:1229-53.
  - Tam C, Tedeschi A, et al . Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood* 2022, 139: 3278 - 3289
  - Kater A, Owen C, Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities *NEJM* 2022;1: 1-13
  - Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, et al.: Ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: Primary analysis results from the minimal residual disease cohort of the randomized phase II CAPTIVATE study. *J Clin Oncol* 2021; 39:3853-3865



## Leucemia de células vellosas (LCV)



## Índice

Definición y epidemiología. Clínica y diagnóstico. Morfología. Diagnósticos diferenciales ....	781
Inmunofenotipo. Histología del bazo. Patogenia. Origen de las células patológicas .....	781
LCV variante.....	782
Estudios moleculares. Tratamiento. Definición de respuesta.....	782
Papel del interferón. Esplenectomía .....	783

## Abreviaturas.

<b>AHAI:</b>	anemia hemolítica autoinmune
<b>BTK:</b>	tirosina quinasa de Bruton
<b>LCV:</b>	leucemia de células vellosas
<b>TPI:</b>	trombocitopenia inmune
<b>TRAP:</b>	fosfatasa ácida tartrato resistente

## Leucemia de células vellosas (LCV)

**Definición y epidemiología.** Es una neoplasia linfoide infrecuente caracterizada por una acumulación de linfocitos B anormales. Su nombre común fue acuñado en 1966 y deriva de la apariencia microscópica “peluda” de las células B malignas. Constituye aproximadamente el 2% de todas las leucemias del adulto (linfoides). La incidencia en Estados Unidos, en hombres y mujeres, es de 3/millón y 0,6/millón, respectivamente. Es más frecuente en varones (ratio 4:1).

**Clínica y diagnóstico.** La anomalía más frecuente es la pancitopenia, que se asocia particularmente a monocitopenia. En algunas oportunidades el recuento de linfocitos puede ser elevado. El 80-90% de los pacientes presentan esplenomegalia, que puede ser masiva. La linfadenopatía periférica es poco frecuente (<5% de los pacientes), pero pueden tener más frecuentemente linfadenopatía abdominal en la tomografía computada. Como antecedentes figuran infecciones, tendencia hemorrágica y síntomas constitucionales B. La edad mediana al diagnóstico es de 50 años, y no son infrecuentes los casos en menores de 40 años con iguales características clínicas y evolutivas. Ocasionalmente existe enfermedad extramedular/esplénica. Pueden ocurrir complicaciones esqueléticas como consecuencia de LCV, con una incidencia del 3%. Las lesiones líticas afectan generalmente el fémur proximal. Algunas afecciones autoinmunes como anemia hemolítica autoinmune, Sjögren y sarcoidosis son más frecuentes.

**Morfología.** En sangre o médula ósea se observan células linfoides grandes (duplica el tamaño de un linfocito de LLC) con citoplasma amplio y proyecciones similares a pelos aproximadamente en el 85% de los casos. Como la aspiración de MO es efectiva sólo en el 10% (aspirado seco), la biopsia de MO resulta indispensable.

**Diagnósticos diferenciales.** Comprende varios tipos de anemia, incluyendo mieloptosis y anemia aplásica, síndrome mielodisplásico hipoplásico, leucemia linfocítica crónica atípica, leucemia prolinfocítica B y mielofibrosis idiopática.

Es posible confirmar el diagnóstico de LCV mediante la citometría de flujo con positividad para CD19, CD20 (intenso), CD22, **CD11c**, **CD25**, **CD103**, **CD123**, FMC7 y CD 200 (intenso); negatividad para CD5, CD23 y CD10, y fuerte expresión de las SmIg ( $\kappa$  o  $\lambda$ ). Especialmente la positividad de al menos tres de los cuatro destacados se considera de alto valor diagnóstico.

Los rasgos fenotípicos del tricoleucocito son altamente característicos, no planteándose habitualmente grandes problemas en el diagnóstico diferencial entre la LCV y otros SLPC-B. Así, el tricoleucocito muestra positividad para los antígenos CD25, CD103, LAIR-1 (CD305), CD123, y CD200 junto a sobreexpresión de los marcadores CD72, CD11c, CD19, CD20 y CD22.

Aunque el tricoleucocito generalmente carece de reactividad para CD5 y CD10, la expresión de CD10 ha sido reportada en un 10-20% de los casos y la de CD5 en un 0-2%. Si bien generalmente expresan sIgM y/o sIgD.

**Histología de la médula ósea:** muestra un infiltrado intersticial linfoide con células con abundante citoplasma y núcleos dispersos lo que da un aspecto característico (en huevo frito). Hay aumento marcado de la fibrosis reticulínica. En biopsia, la marcación es intensa para CD20 y el DBA44. La anexina 1 es uno de los marcadores de tejidos más específicos.

**Histología del bazo.** Excepcionalmente es necesario efectuar una esplenectomía como método diagnóstico. La histología del bazo muestra infiltración de la pulpa roja con una interrupción de la arquitectura normal de cordones y sinusoides, acompañados por la atrofia de la pulpa blanca. Este patrón es casi único y no se ve en la mayoría de los otros síndromes linfoproliferativos de células B, en los que la pulpa blanca en general se expande.

**Patogenia.** La insuficiencia de la médula ósea es causada por la acumulación de células vellosas y la fibrosis reticulínica, así como por la producción de TNF-alfa. La esplenomegalia produce secuestro, marginación y destrucción.

**Origen de las células patológicas.** Tienen características inmunofenotípicas del linfocito B maduro, pero

no está claro si provienen de un desarrollo anormal del mismo. La presencia de la mutación BRAF V600E en las células madre hematopoyéticas de los pacientes con LCV sugieren además que las neoplasias malignas linfoides crónicas provienen de células hematopoyéticas aberrantes.

### **Anatomía patológica: Clasificación WHO 5ta edición (2022)**

LCV-variante (LCV-v). Aproximadamente el 10% de los casos de LCV, corresponde a la conocida previamente como LCV-variante (LCV-v). Normalmente se considera una entidad agresiva, de peor pronóstico, ya que es resistente a los tratamientos convencionales. Tiene algunas características similares al linfoma esplénico, y se presenta con linfocitosis significativa. Morfológicamente son linfocitos grandes con núcleos y con una distribución desigual de las vellosidades y con pronunciadas proyecciones. Tienen nucleolos prominentes, por lo que en la 5ta edición de la Clasificación WHO pasó a ser incluida en una entidad nueva denominada leucemia/linfoma esplénico de células B con nucleolos prominentes. Esta nueva entidad incorpora a la LCV-v y a algunos casos de leucemia prolinfocítica B. Presentan esplenomegalia, sin citopenias ni monocitopenia. La médula ósea suele ser fácilmente aspirable por la poca fibrosis reticulínica. La histología, tanto de la médula ósea como del bazo, es similar a la LCV. Pero en LCV-v las células patológicas no expresan de CD25 (receptor de IL-2, alfa) y baja intensidad de CD103, mientras que CD11c, CD20 y CD22 por lo general permanecen positivos con la persistencia de la restricción de la cadena liviana. Además, la anexina A1 se reportó negativa en 100% de los casos. No posee la mutación BRAF y se ha identificado a la variante molecular VH4-34 por ser menos sensible a la quimioterapia. Actualmente, tiende a considerarse una enfermedad distinta de la LCV clásica.

**Estudios moleculares.** Estudios moleculares. A nivel molecular, la LCV clásica (LCVc) se encuentra altamente asociada a la mutación BRAF V600E, considerada un evento genético primario fuertemente implicado en la patogénesis de la enfermedad, así como un muy buen marcador diagnóstico. La mutación *BRAF* es responsable de las características biológicas de la LCV. La activación aberrante de la vía RAF-MERK-ERK por la mutación BRAF traduce señales que promueven la supervivencia celular y la proliferación e inhiben la apoptosis. Dicha mutación no se observa en los pacientes con LCV variante (LCV-v), relacionada a pronóstico adverso, ahora denominada leucemia/linfoma esplénico de células B con nucleolos prominentes. A nivel pronóstico, resulta importante la detección del rearrreglo IGHV4-34, asociado a un curso clínico adverso y respuesta pobre al tratamiento. El mismo está presente con mayor frecuencia en las LCV-v, siendo de baja observación en la LCVc, y no se observa en los casos que tienen la mutación del gen *BRAF*.

**Tratamiento.** La mayoría de los pacientes requieren terapia para corregir las citopenias y los problemas asociados de anemia, infecciones y sangrado. Si el paciente está asintomático y las citopenias son mínimas, sin embargo, es razonable adoptar una conducta expectante. Pero como el riesgo de infección oportunista en pacientes con neutropenia y monocitopenia es alto, incluso en los pacientes asintomáticos, se aconseja iniciar el tratamiento temprano. En general se indica tratamiento con la declinación de los parámetros hematológicos: hemoglobina menor a 11 gr/dl, plaquetas menos de 100.000/mm<sup>3</sup> o menos de 1.000 neutrófilos en recuentos absolutos.

Las principales indicaciones para el tratamiento son:

- citopenias sintomáticas
- esplenomegalia dolorosa.

### **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.

Los pacientes tienen como consecuencia de la enfermedad y del tratamiento, una citopenia aún más marca-

da durante las 4 a 6 semanas post inducción. Puede administrarse G-CSF (filgrastim) a 300 ug/día o día por medio hasta la resolución de la complicación infecciosa o de la neutropenia.

### Definición de respuesta.

Después del tratamiento con cladribina se efectúa el estudio de respuesta con los siguientes criterios:

- Remisión completa (RC): se define como la ausencia de células vellosas de sangre periférica y médula ósea junto con la resolución de organomegalia y citopenias. En la inmunohistoquímica no debe haber agrupación ( $\geq 3$  células) CD20-positivo o DBA44-positivo.
- Remisión parcial (RP): se define como una normalización de las citopenias, junto con una mejora mínima del 50% en ambos, organomegalia e infiltración de médula ósea, sin células vellosas circulantes. Debido a las citopenias secundarias al tratamiento, se debe esperar 4 a 6 meses para evaluar respuesta/enfermedad residual.

La supervivencia libre de recaída en los pacientes que alcanzan una RC es significativamente mayor que en los que alcanzan sólo una RP. En éstos últimos se recomienda un segundo ciclo de cladribina.

**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/m<sup>2</sup>, 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.

**Papel de interferón alfa.** Dados los resultados excelentes obtenidos con el tratamiento con análogos de la purina, el interferón rara vez se utiliza para tratar la LCV. Se limita en la actualidad a los pacientes que presentan pancitopenia grave y para las cuales exista una necesidad urgente de la recuperación del recuento de células más rápidamente. Dosis: 3 millones de unidades 3 veces por semana subcutáneo puede mejorar gradualmente los recuentos y facilitar el uso posterior de los los análogos de nucleósidos. No se recomienda como mantenimiento por los numerosos efectos secundarios que repercuten negativamente en la calidad de vida.

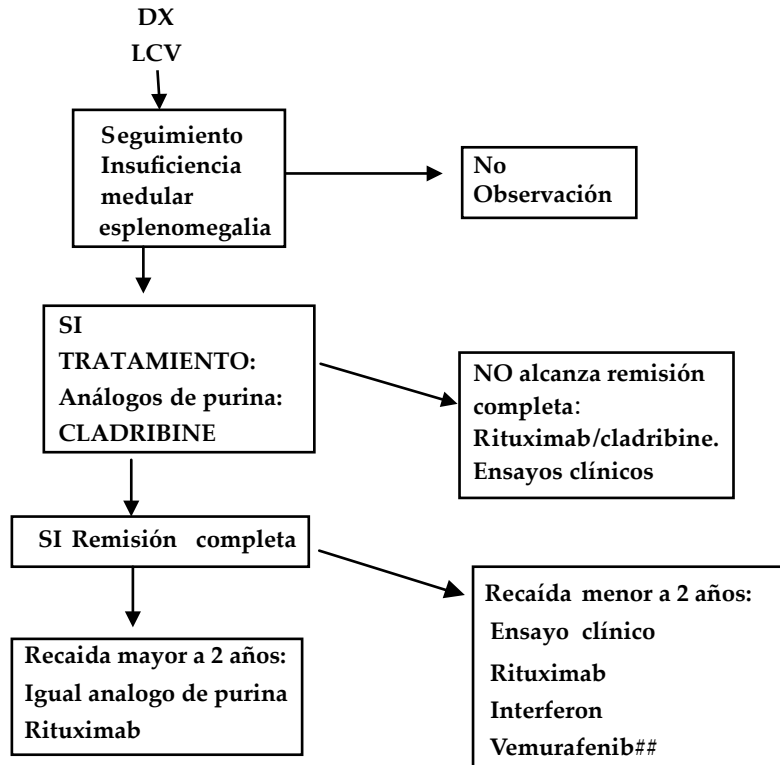
**Esplenectomía.** Su papel queda actualmente restringido a la persistencia sintomática del bazo después del tratamiento inicial y con control de la enfermedad en médula ósea y sangre periférica. Puede ser utilizada como tratamiento de las citopenias inmunes asociadas (TPI, AHAI).

**Otras opciones terapéuticas para la leucemia de células vellosas en recaída/refractariedad.** El tratamiento puede ser difícil debido a la mala tolerancia de la quimioterapia, mayor riesgo de infecciones y eventualmente disminución de la respuesta a la quimioterapia. La identificación de mutaciones BRAF V600E y el papel de quinasa MEK y de la tirosina quinasa aberrante de Bruton (BTK) en la patogénesis de LCV han ayudado a desarrollar nuevas terapias específicas para estos pacientes. Actualmente, las estrategias terapéuticas más prometedoras para la HCL en recaída o refractario incluyen:

- inmunoconjugados recombinantes dirigidas a CD22: moxetumomab pasudotox, en dosis de 40ug/kg peso EV, días 1-2-3 cada 28 días por 6 ciclos. En estudios de fase I-II en pacientes recaídos a 2 líneas de tratamiento III de brazo único, presentaron respuestas globales de 75% y RC de 41%. E. adversos: HTA, NTP febril, SHU 5% y S. de flujo capilar 2%. Al momento aprobada por FDA para LCV recaída a 2 o más líneas terapéuticas. ##
- inhibidores de BRAF: vemurafenib, en dosis de 960 mg 2 veces por día, en 2 estudios demostró una RG entre el 96 y el 100%, con sobrevida global de 91% y sobrevida libre de progresión de 73%. Combinado con rituximab alcanza un 86% de remisiones completas, que es más alto que con vemurafenib solo. E. adversos: reacciones cutáneas, prolongación del intervalo QT, hiperqueratosis palmo-plantar. ##
- inhibidores de quinasa Bruton: ibrutinib logrando RG de 46% y con una sobrevida libre de progresión estimada a 24 meses de 79%.
- bendamustine + rituximab: un estudio con 6 ciclos de bendamustina (70-90 mg/m<sup>2</sup>) más 2 infusiones

de rituximab a 375 mg/m<sup>2</sup> por ciclo en pacientes con múltiples recaídas mostró una RG del 100% con 50-67% de RC. 50% de los pacientes alcanzaron EMR negativa.

Se aclara que algunos de estos medicamentos no se encuentran aprobados y disponibles en nuestro país (moxetumomab) o están aprobados para otras indicaciones (vemurafenib) al momento de la redacción de estas guías. ##



### Bibliografía

- Summers TA, Jaffe ES. Hairy cell leukemia diagnostic criteria and differential diagnosis. *Leuk Lymphoma*. 2011; 52 Suppl 2: 6-10.
- Else M, Ruchlemer R, Osuji N et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years. *Cancer*. 2005; 104: 2442-2448.
- Rosenberg J, Burian C, Waalen J, Saven A. Clinical characteristics and long-term outcome of young hairy cell leukemia patients treated with cladribine: a single-institution series. *Blood*. 2014; 123:177-183.
- Matutes E, Wotherspoon A, Brito-Babapulle V, Catovsky D. The natural history and clinico-pathological features of the variant form of hairy cell leukemia. *Leukemia*. 2001; 15: 184-186.
- Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G et al. BRAF Mutations in Hairy- Cell Leukemia. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2305-2315.
- Chung SS, Kim E, Park JH et al. Hematopoietic stem cell origin of BRAF V600E mutations in hairy cell leukemia. *Sci Transl Med*. 2014; 6: 238ra71.
- Xi L, Arons E, Navarro W et al: Both variant and IGHV4-34-expressing hairy cell leukemia lack the BRAF V600E mutation. *Blood*. 2012; 119: 3330-3332.
- Grever M. How I treat hairy cell leukemia. *Blood*. 2010; 115: 21-28.
- Ravandi F, Jorgensen J, O'Brien S et al. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia. *Blood*. 2006; 107: 4658-4662.
- Jain P, OK CY, Konoplev S et al. Relapsed refractory BRAF-negative, IGHV4-34-positive variant of hairy cell leukemia: A distinct entity? *J Clin Oncol*. 2016; 34: e57-e60.
- 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.
- Dong Hy, Weisberg J, Liu Z, Tugulea S. Immunophenotypic analysis of CD30 + B lymphoproliferative disorders: hairy cell leukemia and its mimics. *Am J Clin Pathol*. 2009; 131: 586-595.
- Shao H, C, Calvo KR, Gromborg M et al. Distinguishing hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: development and validation of diagnostic criteria. *Leuk Res* 2013; 37: 401-409. Distinguishing hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: development and validation of diagnostic criteria. Shao H, C, Calvo KR, Gromborg M et al. *Leuk Res*. 2013 Apr 37 (4) : 401-409.
- Dietrich S, Pircher A, Endris V et al. BRAF inhibition in hairy cell leukemia with low-dose vemurafenib. *Blood*. 2016;127:2847-2855.
- Tiaci E, Park JH, De Carolis L et al. Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373:1733-1747.
- Troussard X, Maître E, Cornet E. Hairy cell leukemia 2022: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2022 Feb 1;97(2):226-236.
- Mendez-Hernandez A, Moturi K, Hanson V, Andritsos LA. Hairy Cell Leukemia: Where Are We in 2023? *Curr Oncol Rep*. 2023 Aug;25(8):833-840.





# Leucemia prolinfocítica B



## Índice

Definición y epidemiología. Clínica. Morfología. Inmunofenotipo .....	789
Genética. Biología molecular. Pronóstico.....	789

## Definición y epidemiología

Neoplasia leucémica B compuesta por “prolinfocitos” que en realidad son linfocitos B maduros activados, típicamente con la participación de la sangre periférica, médula ósea y el bazo. Por definición, estos prolinfocitos comprenden más de 55% de las células en la sangre y la médula ósea. Constituyen menos del 1% de las leucemias linfoides. Afecta a individuos mayores, con una edad media de presentación de entre 65 y 70 años. Los hombres y las mujeres parecen estar igualmente afectados. La mayoría de los pacientes tienen origen europeo (caucásico).

La clasificación de la WHO del 2022 ya no reconoce a esta entidad y junto con la tricoleucemia variante la clasifica en una nueva categoría llamada linfoma esplénico de células B con nucléolos prominentes.

## Clínica

Es frecuente la hiperleucocitosis (> 100.000/ul) y esplenomegalia masiva; la anemia y trombocitopenia están presentes en aproximadamente el 65 y el 35 por ciento, respectivamente. Los síntomas sistémicos B son comunes. La linfadenopatía periférica es infrecuente. Una proporción pequeña de los pacientes tienen una fase asintomática indolente con enfermedad progresiva franca en meses o años.

## Morfología

El prolinfocito B duplica el tamaño de un linfocito de LLC, es de citoplasma redondeado, abundante y levemente basófilo, que debe superar el 55% en sangre periférica (por lo general superior al 90%). La cromatina nuclear es condensada, con un nucléolo central prominente. En las biopsias de MO, el infiltrado es intersticial y nodular con una distribución intertrabecular. En contraste con LLC, no se ven centros de proliferación.

## Inmunofenotipo

Las células expresan diversos antígenos pan B con fuerte intensidad (CD20, CD22, CD24, CD79b, y FMC7), y la inmunoglobulina de superficie (IgM o IgM/IgD) se detecta a niveles mucho más altos que en la LLC. La expresión de marcadores, tales como FMC7 y CD11c, sugiere que las células están en una etapa tardía de maduración. La mayoría de los casos son CD23- y CD5-, aunque hasta un 30% puede ser CD5 + y estos casos pueden ser difíciles de diferenciar de linfoma de la zona del manto en fase leucémica.

En la LLC la presencia de prolinfocitos se observa en un número variable, pero menor al 55%, de los linfocitos circulantes y muestran un inmunofenotipo consistente con LLC, como por ejemplo CD5 y CD23.

## Genética

Son comunes los cariotipos complejos. Con FISH en interfase se han descrito del13q14, del17p13 y del11q22, y la trisomía 12 es rara. Otras anomalías descritas incluyen 6q-, t(6;12) y anomalías estructurales de 1p y 1q.

**Biología molecular.** La mutación del gen *TP53* es la más alta entre los tumores linfoides B (> 50% de los casos) y es probable que sea responsable de la resistencia frecuente a la terapia. Además una proporción de pacientes muestra aberraciones de *MYC* y adicionalmente t(8;14). Aproximadamente la mitad tienen el gen *IGVH* no mutado, con uso de V3-23 y V4-34 en un tercio de los casos y diferente de la de LLC. La mayoría de los casos con alteraciones de *TP53* son *IGVH* no mutados.

**Pronóstico.** Se la considera de mal pronóstico, con datos históricos que sugieren una mediana de SG de aproximadamente 3 años. El único marcador claro de mal pronóstico es la anormalidad *TP53* y se utiliza para recomendaciones terapéuticas. La información con respecto al tratamiento se basa en pequeñas series (menos de 10 pacientes) o casos reportados.

## Tratamiento

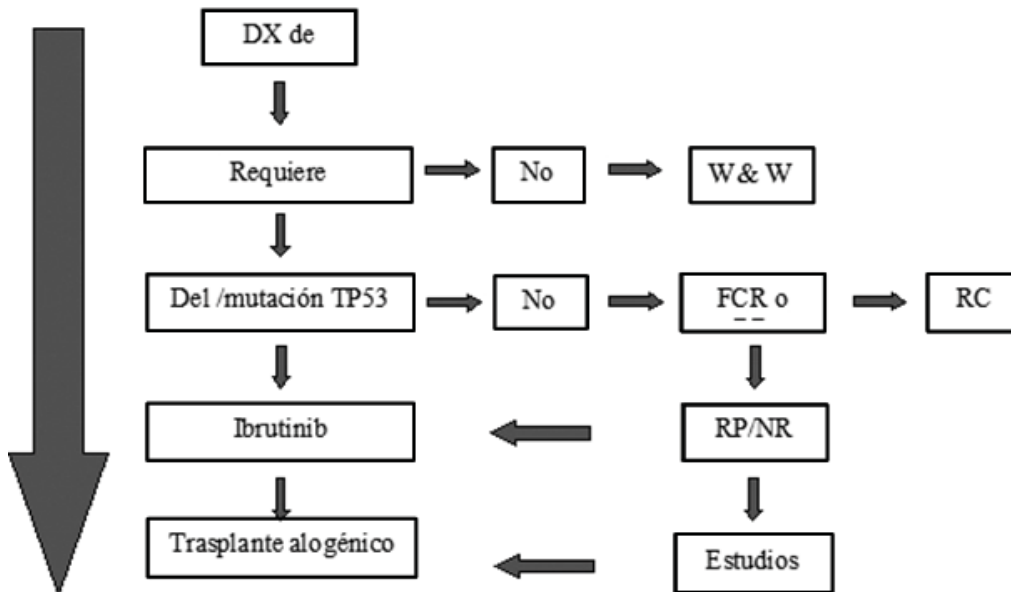
Debido a la infrecuencia de la entidad no existen guías de tratamiento y, en general, se utilizan los mismos regímenes que en la LLC. La respuesta al tratamiento es muy variable y, en general, parcial y de corta duración. La elección del tratamiento depende de las características del individuo y de la presencia de

alteraciones genéticas de alto riesgo, como ser deleción de 17p o mutaciones del TP53.

En pacientes sin deleción del 17p o alteraciones del TP53, se podría utilizar FCR o BR. En individuos añosos o con comorbilidades se debería considerar ibrutinib, al igual que en aquéllos con alteraciones genéticas de alto riesgo. En casos recaídos o refractarios se podría utilizar ibrutinib, idelalisib, o venetoclax.

Hay que aclarar que la experiencia se deriva sólo de reportes de casos o series de casos.

### Algoritmo Terapéutico



Adaptado de Dearden C. *Hematology* 2015 (1): 361-367.

### Bibliografía

- Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control*. 2008; 19: 379-390.
- Galton DA, Goldman JM, Wiltshaw E et al. Prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1974; 27: 7-23.
- Del Giudice I, Davis Z, Matutes E et al. IgVH genes mutation and usage, ZAP-70 and CD38 expression provide new insights on B-cell prolymphocytic leukemia (B-PLL). *Leukemia*. 2006; 20:1231-1237.
- Chapiro E, Pramil E, Diop M et al. Genetic characterization of B-cell prolymphocytic leukemia: a prognostic model involving MYC and TP53. *Blood*. 2019; 134: 1821-1831.
- Del Giudice I, Osuji N, Dexter T et al. B-cell prolymphocytic leukemia and chronic lymphocytic leukemia have distinctive gene expression signatures. *Leukemia*. 2009; 23:2160.
- Flatley E, Chen AI, Zhao X, Jaffe ES et al. Aberrations of MYC are a common event in B-cell prolymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol*. 2014; 142: 347-354.
- Shvidel L, Shtalrid M, Bassous L et al. B-cell prolymphocytic leukemia: a survey of 35 patients emphasizing heterogeneity, prognostic factors and evidence for a group with an indolent course. *Leuk Lymphoma*. 1999; 33:169-179.
- Dearden C. How I treat prolymphocytic leukemia. *Blood*. 2012; 120: 538-541.
- McCune SL, Gockerman JP, Moore JO et al. Alemtuzumab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002; 43:1007-1011.
- Oscier DG, Catovsky D, Errington RD et al. Splenic irradiation in B-prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1981; 48: 577-584.
- Kalaycio ME, Kukreja M, Woolfrey AE et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for prolymphocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16: 543-547.
- Castagna L, Sarina B, Todisco E et al. Allogeneic peripheral stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimen in refractory primary B-cell prolymphocytic leukemia: a long-term follow-up. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35: 1225.

- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-90-
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36:1720-48
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC et al. The International Consensus Classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140:1229-53.