

2. Leucemia linfática crónica

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA

Laura Rubio Lacambra

Facultativa Especialista del Área de Hematología y Hemoterapia en el Hospital Comarcal de la Axarquía.

RESUMEN

La leucemia linfática crónica, es una enfermedad monoclonal de linfocitos B. Se caracteriza por la acumulación de linfocitos maduros en sangre periférica y en los ganglios linfáticos, lo que ocasiona aumento de los mismos. Se diagnostica mediante inmunofenotipo característico de la enfermedad. El curso clínico de la enfermedad suele ser indolente, los pacientes permanecen asintomáticos largos periodos de tiempo, siendo el diagnóstico un hallazgo casual en un estudio analítico por otro motivo. Dentro del diagnóstico de la enfermedad, gracias al desarrollo de las técnicas de biología molecular, es de importancia el estudio del estado mutacional del gen p53, así como del estado mutacional de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas, ya que son determinantes en la elección del tipo de tratamiento y tienen implicaciones pronósticas. Gracias al desarrollo de moléculas dirigidas contra el receptor de célula B y la molécula BCL-2, ha cambiado el paradigma del tratamiento de la enfermedad, ya que se ha pasado de quimioterapia intravenosa convencional a tratamiento oral, con la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Actualmente los pacientes con LLC tienen una esperanza de vida superponible a la de la población general gracias al tratamiento con inhibidores de BTK y de BCL-2. Están en marcha numerosos estudios en marcha para el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a nuevas dianas para el control de la enfermedad.

Palabras clave: Leucemia, linfocitos, diagnóstico, tratamiento, mutacional.

ABSTRACT

Chronic lymphatic leukemia is a monoclonal disease of B lymphocytes. It is characterized by the accumulation of mature lymphocytes in the peripheral blood and in the lymph nodes, which causes an increase in them. It is diagnosed by a characteristic immunophenotype of the disease. The clinical course of the disease is usually indolent, patients remain asymptomatic for long periods of time, the diagnosis being a chance finding in an analytical study for another reason. Within the diagnosis of the disease, thanks to the development of molecular biology techniques, it is important to study the p53 mutational state, as well as the immunoglobulin heavy chains mutational state, since they are decisive in the choice of type treatment and

have prognostic implications. Thanks to the development of molecules directed against the B cell receptor and the BCL-2 molecule, the paradigm of disease treatment has changed, since conventional intravenous chemotherapy has been changed to oral treatment, with the improvement of quality of life from the patients. Currently, patients with CLL have a life expectancy that exceeds that of the general population thanks to treatment with BTK and BCL-2 inhibitors. Numerous studies are underway for the development of new drugs targeting new targets for disease control.

Keywords: Leukemia, lymphocytes, diagnosis, treatment, mutational.

INTRODUCCIÓN

La *leucemia linfática crónica (LLC)* es una enfermedad neoplásica clonal, englobada dentro del grupo de síndromes linfoproliferativos de los linfocitos B; que se caracteriza por producir linfocitosis. Es la leucemia más frecuentemente diagnosticada en los países occidentales. Se presenta en la séptima - octava década de la vida, siendo su presentación en pacientes jóvenes más agresiva.

Característicamente los linfocitos en la LLC, al microscopio óptico, impresionan de elementos maduros, de pequeño tamaño con cromatina condensada, agrupada en grumos con aspecto típico de caparazón de tortuga. La linfocitosis suele ser el hallazgo principal y, muchas veces el único de la LLC; analíticamente puede acompañarse de anemia y/o trombocitopenia de características inmunes. Entre las manifestaciones clínicas típicas se encuentra la presencia de adenopatías no dolorosas y la presencia de hepato – esplenomegalia.

El diagnóstico preciso de la enfermedad se realiza mediante el estudio inmunofenotípico de los linfocitos, con el requisito de demostrar la clonalidad de los mismos. El inmunofenotipo diagnóstico de LLC sería: IgS de débil intensidad, CD5+, CD19+, CD20+, CD22 +/-, CD23+, FMC7-, CD79b-. Hasta el 80% de los pacientes presentan mutaciones genéticas identificables mediante estudio cromosómico como son delección de brazo largo del cromosoma 13 (la más frecuente), trisomía del cromosoma 12, alteraciones en los cromosomas 11 y 17.

Para el diagnóstico de la enfermedad, también son útiles los estudios moleculares que dan información sobre el estado mutacional de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, el presentar dicha mutación confiere buen pronóstico a los pacientes; así mismo el estudio de las mutaciones del gen p53 tienen gran importancia dado que se asocian a progresión de la enfermedad y mal pronóstico. El estudio de estos dos parámetros tiene implicaciones en la decisión terapéutica.

De forma general, la LLC tiene un curso indolente, siendo la linfocitosis un hallazgo incidental en un análisis sanguíneo realizado por otro motivo. Los pacientes se suelen mantener asintomáticos y no precisan tratamiento inme-

diato; en otros casos puede volverse agresiva, con recaídas frecuentes, o incluso transformarse en un linfoma agresivo.

Los pacientes van a recibir tratamiento en función de criterios clínicos de estado funcional, tamaño de las adenopatías y complicaciones asociadas a la LLC como anemia y trombocitopenia inmunes, no siendo la linfocitosis el dato primordial para la decisión de inicio de tratamiento.

El tipo de tratamiento usado en los pacientes con LLC va a depender de la edad, del estado mutacional de TP53 y de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas; así los pacientes jóvenes sin mutación de TP53 se benefician de inmunoterapia con anticuerpos monoclonales anti-CD20 y análogos de purinas, los pacientes con mutación de TP53 tienen indicación de tratamiento con otros fármacos como inhibidores de BTK (Ibrutinib, Acalabrutinib) inhibidores de bcl-2 (Venetoclax), entre otros.

Actualmente hay en marcha numerosos estudios de nuevos fármacos para el tratamiento de la LLC, tanto de dianas terapéuticas ya usadas como inhibidores de BTK, inhibidores de bcl-2, como otras dianas terapéuticas no usadas hasta este momento para el tratamiento de la LLC.

A pesar de todos los avances en el desarrollo de tratamientos dirigidos para esta enfermedad, no disponemos de ningún tratamiento farmacológico curativo, la única opción curativa para estos pacientes es someterse a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

OBJETIVO

Realizar una revisión bibliográfica sobre la Leucemia Linfocítica Crónica centrada principalmente los aspectos fisiopatológicos, diagnósticos y de tratamiento de la misma.

MÉTODO

Para la realización de este trabajo sobre la Leucemia Linfocítica Crónica, he hecho una búsqueda sistemática sobre el tema en bases de datos electrónicas como PubMed Central®, *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) Guidelines®, *National Cancer Institute*, *American Society of Hematology* (ASH), *American Cancer Society*®, Guías auspiciadas por la *Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia* (SEHH) y/o por la *Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia*.

DEFINICIÓN

La *leucemia linfocítica crónica / linfoma linfocítico de célula pequeña* (LLC / LLCP) es una neoplasia clonal de células B maduras caracterizada por una acumulación progresiva de linfocitos B monoclonales. Las células malignas que se observan en LLC y LLCP tienen características patológicas e inmunofenotípicas idénticas (1).

La leucemia linfocítica crónica se define por un aumento y acumulación de células B CD5 + maduras en sangre, tejidos linfoides y médula ósea. Para el diagnóstico de LLC se precisa la demostración de células B monoclonales $\geq 5 \times 10^9$ / L de fenotipo típico en la sangre. Los pacientes con $<5 \times 10^9$

/ L de células de tipo LLC circulantes pueden ser diagnosticados con linfoma linfocítico pequeño si también presentan linfadenopatía, organomegalia o enfermedad extramedular; o con *linfocitosis monoclonal de células B* (LMB) si no es así (2).

HISTORIA

A mediados del siglo XIX Rudolph Virchow y John Hughes Bennett, estudiaron pacientes con síntomas compatibles con leucemia, su descripción fue principalmente clínica ya que no disponían de técnicas para la tinción de las muestras de sangre. No fue hasta 1891 cuando Paul Ehrlich desarrolló una tinción de tri-ácido que permitió definir claramente las células y diferenciar el núcleo, el citoplasma y otros detalles citoplasmáticos (3).

La primera descripción de la LLC la efectuó Türk en 1903 quien, además, publicó los criterios diagnósticos de LLC. En 1924, Isaacs y Minot lideraron las primeras investigaciones sobre las características clínicas y evolutivas de la LLC y señalaron que la radioterapia redujo las masas de los ganglios linfáticos aunque no hizo nada para el curso de la enfermedad. Las bases del entendimiento sobre este tipo de leucemia fueron establecidas por Galton en la Conferencia Burroughs Wellcome de 1965, donde se reconoció la utilidad del Clorambucilo y los corticoides en el tratamiento de la LLC. A su vez, Dameshek, en 1967, definió la LLC como "*enfermedad debida a la acumulación progresiva de linfocitos inmunoincompetentes*" (3, 4).

En la segunda mitad de los años 70, gracias a los estudios de Rai y Binet, se publicaron los estadios clínicos de la LLC. En 1979 se constituyó el *International Workshop on CLL (IWCLL)* que reunía a investigadores de diversos campos científicos interesados en síndromes linfoproliferativos, en especial, en LLC. Gracias a este congreso, que sigue realizándose anualmente, se dio impulso al estudio de la LLC desde todos los ámbitos (3).

Inicialmente, el tratamiento de primera línea de la LLC consistía en agentes alquilantes en monoterapia y el Clorambucilo fue el "*gold standard*" terapéutico durante varias décadas. Hoy en día, la monoterapia con Clorambucilo se puede utilizar como una opción económica para pacientes ancianos. En la LLC se utilizan tres análogos de purina: Fludarabina, Pentostatina y Cladribina. A partir de la década de los 90, Bendamustina se convierte en el principal agente en monoterapia para el tratamiento de la LLC.

Con la llegada de los anticuerpos monoclonales dirigidos a dianas terapéuticas, como el anti-CD20 Rituximab, en 1998 se cambió el paradigma del tratamiento de la mayoría de los linfomas no Hodgkin que expresan CD20, incluida la LLC. En los últimos años se han aprobado otros anticuerpos anti-CD20 que son Obinutuzumab y Ofatumumab; así mismo se han autorizado las combinaciones de análogos de las purinas, agentes alquilantes y anticuerpos monoclonales anti-CD20 (5).

Como se ha comprobado en numerosos estudios, la señalización continua del receptor de células B (BCR por sus siglas en inglés "*B cell receptor*") favorece la supervivencia

de las células leucémicas. Esto podría explicar por qué la inhibición de la señalización de BCR es una estrategia potente para tratar la LLC. La señalización del receptor de células B en las células de LLC está respaldada por diferentes tirosina quinasas, como la *tirosina quinasa de Bruton (BTK)*, la *tirosina quinasa del bazo (Syk)*, *ZAP70*, quinasas de la familia Src (en particular Lyn) así como PI3K. Gracias al conocimiento de estas dianas terapéuticas, en el último siglo se han desarrollado nuevos fármacos para el tratamiento de la LLC (5).

Idelalisib es un inhibidor de PI3K que fue aprobado en 2014 para su uso en combinación con rituximab para el tratamiento de pacientes con LLC que han recaído o que tienen mutación del (17p) o TP53. Ibrutinib, un inhibidor de BTK, fue aprobado también en 2014 para pacientes tratados previamente y fue en 2017 cuando se aprobó su uso en primera línea. Venetoclax fue aprobado por la EMA en diciembre de 2016 como monoterapia para pacientes con LLC con mutación del (17p) o TP53 que han recaído o no son adecuados para el tratamiento con inhibidores de la vía BCR, así como para pacientes que no tienen del (17p) o TP53 y son refractarios a la quimioinmunoterapia y a los inhibidores de la vía BCR (6).

A pesar de todo el desarrollo farmacológico que ha sucedido alrededor de la LLC, el *trasplante alogénico de células madre (AloTPH)* sigue siendo la única terapia curativa conocida, pero se limita a una pequeña fracción de pacientes jóvenes, mientras que la LLC es principalmente una enfermedad de los ancianos (6).

EPIDEMIOLOGÍA

La LLC es el tipo de leucemia más prevalente en adultos en los países occidentales, supone el 30% de todas las leucemias diagnosticadas y el 75% de las crónicas, con una tasa de incidencia ajustada por edad de 4,9 casos por 100.000 habitantes por año. Las tasas de incidencia entre hombres y mujeres en los Estados Unidos son de aproximadamente 6,75 y 3,65 casos por 100.000 habitantes por año, respectivamente. En Europa, estas tasas de incidencia son de 5,87 y 4,01 casos por 100.000 habitantes por año, respectivamente. Se estima que en 2021 se diagnosticarán 21.250 nuevos casos de LLC / LLCP en los Estados Unidos: 13.040 en hombres y 8.210 en mujeres (2).

En todo el mundo, hay aproximadamente 191.000 casos y 61.000 muertes al año atribuidas a LLC / LLCP. Menos del 10 por ciento de los pacientes presentan un cuadro no leucémico que sólo tiene compromiso ganglionar, es decir, Linfoma linfocítico de célula pequeña; esta presentación representa menos del 5 por ciento de todos los linfomas no Hodgkin (2).

La enfermedad puede tener un curso estable pero también volverse agresiva, con recaídas frecuentes, o incluso transformarse en un linfoma agresivo, típicamente *linfoma difuso de células B grandes (LDCGB)*, a esta transformación rápida y agresiva se le conoce como Síndrome de Richter (2).

La LLC / LLCP se considera principalmente una enfermedad de los adultos mayores, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de aproximadamente 70 años; sin embargo, no es raro hacer este diagnóstico en personas

más jóvenes. La incidencia aumenta rápidamente con la edad.

La incidencia de LLC / LLCP varía según la raza y la ubicación geográfica siendo más frecuente en caucásicos que en africanos y extremadamente baja en los asiáticos, en los que supone el 10% de la incidencia observada en países occidentales. Los factores genéticos son la explicación más probable de las diferencias de incidencia más que ambientales. No hay factores de riesgo ocupacionales o ambientales claramente discernibles que predispongan a LLC / LLCP (2).

Factores genéticos

Los factores genéticos contribuyen a la susceptibilidad a las enfermedades; entre los pacientes registrados en el CLL Research Consortium, el 9% de los pacientes tienen un familiar con LLC. Además, los familiares de primer grado de pacientes con LLC tienen un riesgo 8,5 veces mayor de desarrollar esta enfermedad, y la concordancia de LLC es mayor entre gemelos monocigóticos que entre gemelos dicigóticos. Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado SNP en casi 30 loci que están asociados con la LLC familiar, lo que demuestra que existe cierto riesgo hereditario en el origen de la LLC (7).

Algunos estudios han sugerido que la LLC se desarrolla a una edad más temprana en generaciones sucesivas (es decir, anticipación genética). Actualmente se están explorando varias regiones cromosómicas candidatas para detectar la presencia de genes de susceptibilidad a la LLC familiar (2).

Las alteraciones en diversos genes supresores de tumores son esenciales en el desarrollo y el curso de este tipo de leucemia, en la que es indispensable el desarrollo de una evolución clonal. Aproximadamente en el 80% de los pacientes se identifican aberrancias citogenéticas cuando se utilizan paneles de 4 – 5 sondas de *hibridación in situ fluorescente (FISH)*.

La alteración genética más frecuente en la LLC es la deleción 13q, que se relaciona con buen pronóstico de la enfermedad; esta deleción supone la pérdida de dos micro-ARN (mir-15a y mir16-1), lo que le otorga una ventaja proliferativa a la célula, al suprimir la apoptosis mediada por BCL-2 (2, 7).

La segunda alteración en frecuencia es la trisomía del cromosoma 12, estos pacientes presentan un pronóstico intermedio, mientras que los que tienen citogenética normal se consideran que tienen un pronóstico favorable. Otras alteraciones frecuentes son la deleción 11q, que compromete al gen ATM y la deleción 17p, que implica al gen TP53, que juega un papel importante en la regulación de la apoptosis, y se han relacionado con la evolución de la enfermedad y con un pronóstico adverso de la misma (2).

En la LLC, los linfocitos aberrantes sufren la inhibición de la apoptosis o muerte celular programada, otorgándoles una vida media más larga, por lo que se acumulan progresivamente en los tejidos, sobre todo en los ganglios

linfáticos. La apoptosis está regulada, por el gen BCL-2, que se expresa de forma aumentada en la LLC (2).

En receptor del linfocito B en el que un componente fundamental son las Inmunoglobulinas (IG) de superficie tiene una papel crucial en el funcionamiento y la supervivencia del linfocito B normal y de las células clonales de los *Síndromes Linfoproliferativos (SLP)*.

Los reordenamientos de la región variable del gen de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas (IGHV, por sus siglas en inglés: *Immunoglobulin variable heavy chain*) ponen de manifiesto que alrededor del 50% de los enfermos con LLC presentan un perfil casi idéntico al de la línea germinal (patrón IGHV no mutado), esta situación está relacionada con un pronóstico limitado; por el contrario, en los pacientes que presentan mutaciones de las IGHV el curso clínico es más favorable (2).

Factores ambientales

La LLC no se ha relacionado con la exposición a radiaciones ionizantes ni con infecciones virales; tampoco ha sido relacionada con transfusiones sanguíneas, factores dietéticos o de estilo de vida. Únicamente la exposición al Agente Naranja en algunos veteranos de guerra y la exposición a determinados insecticidas podrían ser un factor de riesgo para el desarrollo de LLC (2, 7).

FISIOPATOLOGÍA

Origen de la célula leucémica

La LLC se caracteriza por la acumulación de linfocitos B CD5+ y por una alta frecuencia de generación de fenómenos autoinmunes.

Aunque, actualmente no se conoce con certeza cuál es el origen de la célula de la LLC, se ha señalado que sus características son un reflejo de las presentes en una pequeña subpoblación de linfocitos B CD5+ normales que existente en los órganos linfoides y en la sangre de los adultos; y en tejidos linfoides del feto. Estas células suponen, aproximadamente, el 15 por ciento de las células B normales en la sangre periférica, es una población longeva que circula entre la sangre y los ganglios linfáticos, ubicada principalmente en la capa interna de las zonas del manto (8, 9).

Los linfocitos CD5+ normales y los de la leucemia linfática crónica difieren en algunas características biológicas.

Los linfocitos B normales CD5+, presentan niveles normales de inmunoglobulinas de superficie IgM, IgD y niveles bajos del receptor CD20, expresan la proteína C-MYC, y mantienen un sistema de transmisión de señales intacto. Estas células se activan por el virus de Epstein-Barr (VEB) dado que tiene el receptor específico para el virus (8).

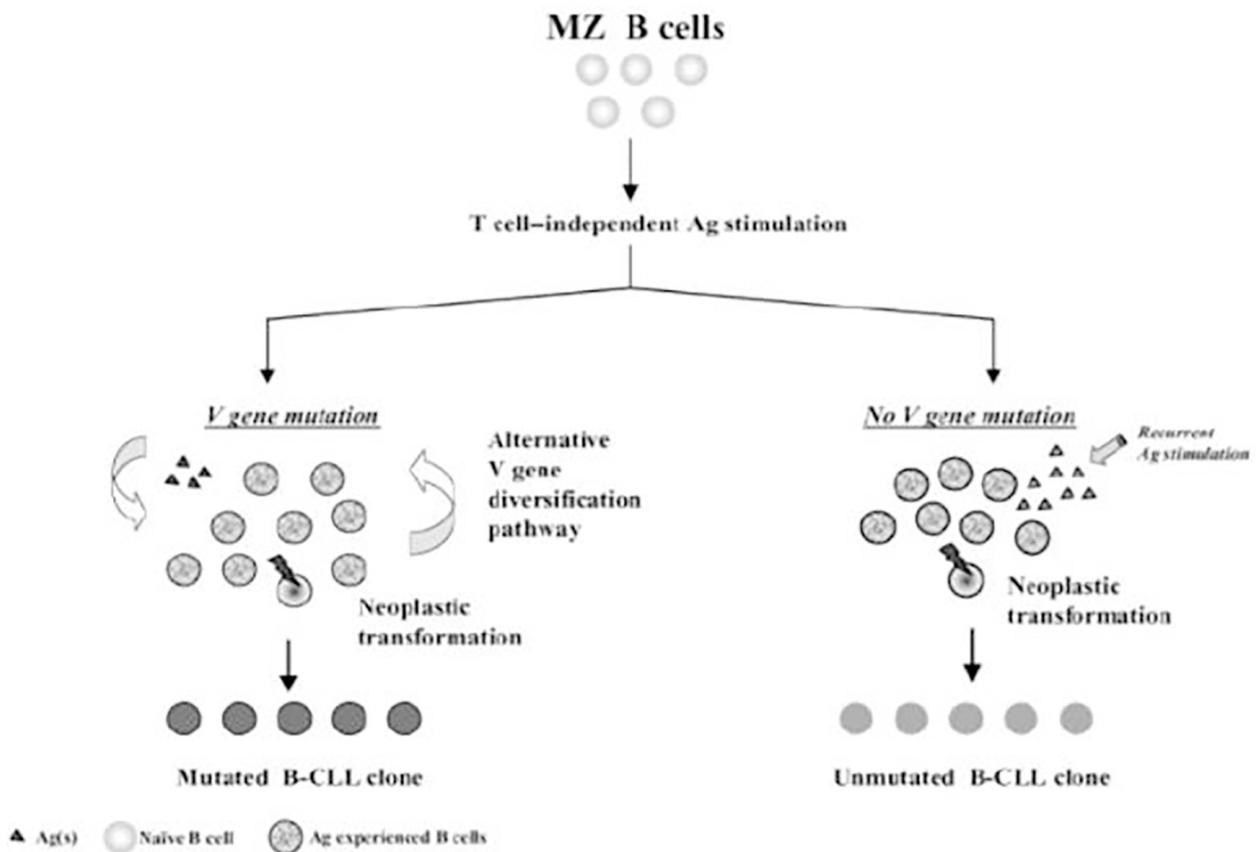


Imagen 1. Primer modelo para explicar la derivación de una célula LLC-B a partir de diferentes tipos de células y / o distintas vías de diferenciación. Este primer modelo sugiere la derivación de las células LLC-B mutadas y no mutadas del subconjunto IgM + IgDlow de células de la zona marginal (ZM) B que se activan independientemente de las células T y no desarrollan o desarrollan mutaciones somáticas. Los linfocitos B que desarrollan estas mutaciones se desarrollan por la vía de diferenciación del gen V alternativa independiente de las células T. Chiorazzi N, Ferrarini M. B cell chronic lymphocytic leukemia: Lessons learned from studies of the B cell antigen receptor. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:841-894.

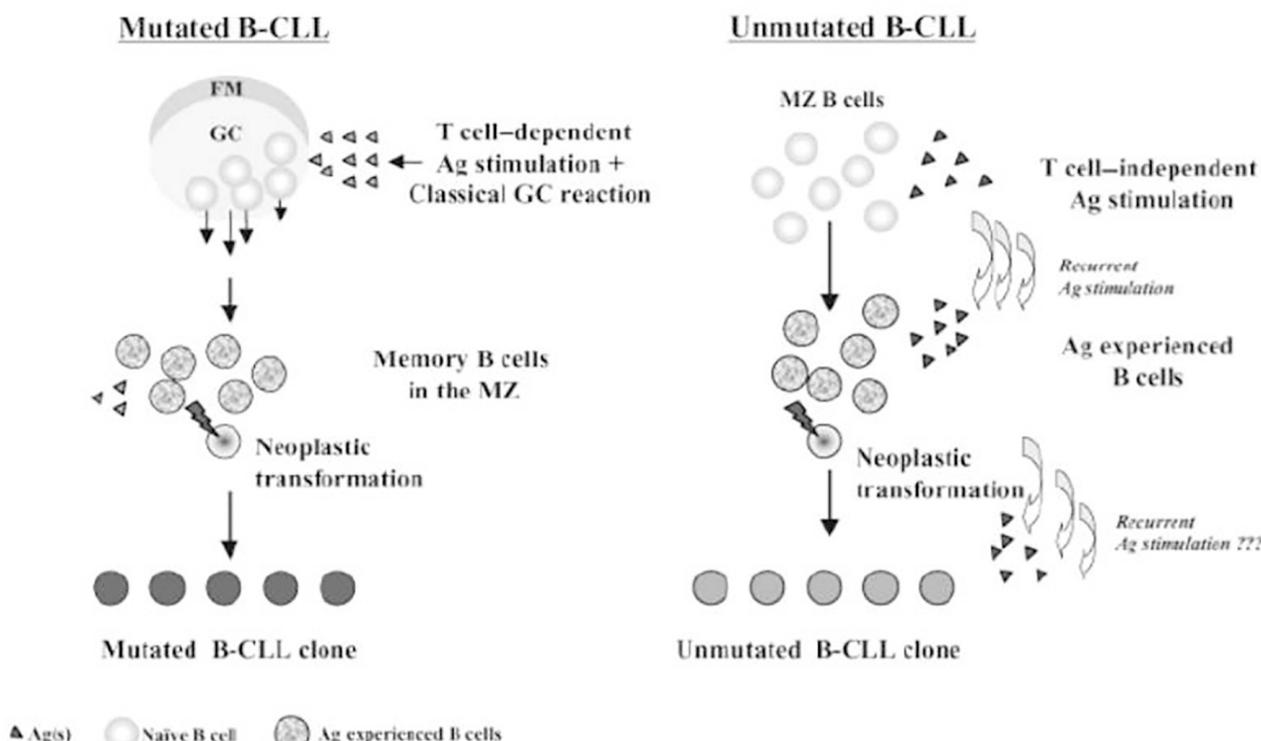


Imagen 2. Segundo modelo para explicar la derivación de una célula LLC-B a partir de diferentes tipos de células y / o distintas vías de diferenciación. En este modelo se sugiere la derivación de la célula LLC-B mutada a partir de una célula B estimulada por un antígeno dependiente de la célula T que impulsa la célula a través de una reacción centro germinal (CG) clásica. En este modelo, la célula LLC-B no mutada se deriva de una célula B ZM impulsada por un proceso independiente de células T que no provoca la ayuda de las células T ni mutaciones somáticas. Chiorazzi N, Ferrarini M. B cell chronic lymphocytic leukemia: Lessons learned from studies of the B cell antigen receptor. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:841-894.

Contrariamente, los linfocitos B CD5+ leucémicos, se caracterizan por presentar una baja expresión de inmunoglobulinas de superficie, este hecho es distintivo de las células de la LLC, presentan resistencia a la infección y modificación por el VEB y reducción de la transmisión de señales intracelulares. Las células de la LLC son resistentes a la apoptosis debido a la expresión de niveles elevados de la proteína BCL-2, expresión disminuida de Fas y ausencia de la proteína C-MYC. También se ha indicado que estas células se encuentran estancadas en la fase Go del ciclo celular (8).

Actualmente, no se conoce con seguridad cual es la procedencia de la célula de LLC, existen diferentes escenarios que no son mutuamente excluyentes, pudiendo darse una mezcla de ambos, se completa la información en las imágenes 1 y 2.

La primera hipótesis del origen de la LLC es la acumulación progresiva de una variedad de linfocitos B CD5 + «anérgicos» o inactivos, que adolecen de la capacidad de producir autoanticuerpos naturales. En este modelo, los linfocitos B normales CD5 + se transformarían en linfocitos CD5 + anérgicos, por una limitada exposición a autoantígenos solubles, en casos normales, estos linfocitos serían destruidos, pero en los pacientes con LLC sufren la transformación maligna, por mecanismos aún no conocidos completamente. Estas células derivan de la zona marginal IgM+ IgD low (Imagen 1). Estos linfocitos responden a antígenos T-independientes y pueden tener IgVH mutado o no mutado (9 - 12).

Los estudios más actuales, que utilizan perfiles de expresión génica sugieren que la célula de origen probablemente di-

fiera entre los casos con y sin mutaciones en los genes de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina (IGHV), en el cual las células mutadas proceden de células B memoria que han salido del Centro Germinal (CG), ya que la existencia de mutaciones es un indicador de células B post-centro germinal (9 - 12) (Imagen 2).

LLC con IGHV no mutado (LLC-U “unmutated”): La expresión se asemeja a la de las células B CD5 + maduras del centro pre-germinal (no mutadas); las células son polirreactivas y clínicamente más agresivas.

LLC con IGHV mutado (LLC-M “mutated”): La expresión se asemeja a la de las células B pos-centro germinal CD5 + CD27 +; las células tienen una especificidad antigénica estrecha (más anérgica) y son clínicamente menos agresivas (9).

Receptor de célula B (BCR)

El receptor de células B es crucial para el origen y desarrollo de la LLC y se compone de moléculas de inmunoglobulina (IG) más subunidades CD79a / b. Gracias a los estudios en el campo de la inmunología, se han identificado dos subgrupos moleculares principales: Los que albergan genes de la región variable de la cadena pesada de IG no mutados (IGHV) (LLC-U, identidad ≥98% con la línea germinal) y aquellos con genes de IGHV mutados (LLC-M). Además, alrededor del 30% de los pacientes tienen secuencias de aminoácidos altamente homólogas derivadas a partir de reordenamientos de IG casi idénticos, conoci-

dos como estereotipos. Se han identificado varios cientos de estereotipos, de los cuales 19 se consideran importantes debido a su frecuencia. Se ha validado prospectivamente la importancia pronóstica de varios estereotipos (9, 13).

La adquisición de la mutación en la posición 110 (G> C, glicina-arginina) de IGLV 3-21 * 01 mediada por la hipermutación somática confiere una señalización autónoma de BCR. Este cambio está presente en el 7-18% de la LLC y parece responsable del resultado adverso asociado IGLV3-21 independientemente del estado mutacional del IGHV (13).

Microambiente

Las células de la LLC dependen en gran medida de las señales que provienen del microambiente para su proliferación y supervivencia. Las células tumorales proliferan principalmente en los ganglios linfáticos y, en menor medida, en la médula ósea, donde están en íntimo contacto con la matriz extracelular, las células T, las células nodrizas, las células dendríticas foliculares y otras células estromales. Las interacciones entre las células de LLC y este microambiente complejo están mediadas por una red de moléculas de adhesión, ligandos de la superficie celular, quimiocinas, citocinas y sus respectivos receptores. Las células de LLC organizan su medio inflamatorio de apoyo y promueven un microambiente inmunosupresor (13).

Los antígenos ambientales o autoantígenos y las interacciones homotípicas desencadenan la señalización de BCR y del receptor tipo Toll (TLR), amplificando la respuesta de las células LLC a otras señales del microambiente y aumentando la activación de las vías antiapoptóticas y de proliferación. Las mutaciones de NOTCH1 en la célula leucémica y la presencia de ligandos NOTCH en el microambiente activan procesos como la migración celular, la invasión y la angiogénesis.

Las células tumorales también reconfiguran la función de las células T y derivadas del mieloides hacia un microambiente inmunosupresor y de apoyo a la leucemia. Por tanto, las células tumorales reducen la motilidad de las células T y la función efectora de las células CD4 + al tiempo que inducen el agotamiento de las células CD8 + y la diferenciación de monocitos hacia macrófagos con funciones protumorales (9, 13).

Varias proteínas, incluida la *fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K)*, la *tirosina quinasa de Bruton (BTK)* y la *tirosina quinasa del bazo (SYK)* son esenciales para la transducción de señales de BCR. El efecto de la señalización mediada por BCR varía según el estado de mutación del IGHV: Las células LLC-M generalmente se dirigen hacia la anergia, mientras que las células LLC-U están más dirigidas hacia el crecimiento y la proliferación celular.

Además, las células anérgicas normalmente conservan una mayor susceptibilidad a la apoptosis a menos que se sobreexpresen proteínas antiapoptóticas como la proteína derivada del gen de la leucemia / linfoma 2 de células B (BCL2), como es el caso de las células LLC. De hecho, la mayoría de los avances terapéuticos importantes que se han producido en la última década están relacionados con la inhibición de la señalización mediada por BCR y BCL2 (13).

Aberraciones genómicas estructurales

El análisis inicial de bandas cromosómicas reveló que las deleciones o trisomías eran relativamente comunes, pero solo se observaron en menos de la mitad de los pacientes. Con el desarrollo de la *hibridación fluorescente in situ (FISH)*, se identificaron aberraciones genómicas en más del 80% de los pacientes; las más relevantes son trisomía 12, deleción 13q [del (13q)], deleción 11q [del (11q)] y deleción 17p [del (17p)]; con lo que la FISH se convirtió en el "gold standard" para la evaluación genómica en LLC (13).

Las anomalías genéticas están presentes en la gran mayoría de los tumores de LLC / LLCP en el momento del diagnóstico, y se adquieren anomalías genéticas adicionales con la evolución de la enfermedad. Si bien la importancia de muchas de estas anomalías no está clara, algunas son pronósticas y algunas afectan las decisiones de tratamiento (9).

Las anomalías citogenéticas parecen estar restringidas a las células B en LLC / LLCP. Dada la frecuencia de estas anomalías, los estudios han evaluado su impacto potencial en la patogénesis.

- **Deleción del cromosoma 13 [Del (13q14)]:** La deleción del cromosoma 13 se detecta en el 50 al 60% de los tumores LLC / LLCP. La región eliminada contiene microARN miR15A y miR16A. Estos microARN regulan la expresión de proteínas involucradas en la apoptosis y el ciclo celular. Sin ellos, las células no responden adecuadamente a las señales de estrés que deberían inducir la apoptosis. El gen BCL2 codifica la proteína antiapoptótica BCL2 y es uno de los genes que se regulan positivamente cuando se eliminan estos microARN.
- **Trisomía 12:** La trisomía 12 se detecta en el 10 al 20% de los enfermos con LLC / LLCP. La LLC / LLCP con trisomía 12 tiene un perfil de expresión génica que incluye la sobreexpresión de RUNX3. Esta mutación es de pronóstico favorable.
- **Deleción del cromosoma 11 [Del (11q22-23)]:** Del (11q22-23) se detecta del 10 al 20 por ciento de los tumores de LLC / LLCP en el momento del diagnóstico. La región eliminada contiene el gen de ataxia telangiectasia (ATM). El producto del gen ATM está involucrado en la detección de daños en el ADN y es crucial en la progresión del ciclo celular.
- **Deleción del cromosoma 17 [Del (17p12)]:** La deleción del brazo corto del cromosoma 17 se detecta en el 4 al 10 por ciento de los tumores LLC / LLCP en el momento del diagnóstico y en un porcentaje mayor en la recaída. La región eliminada contiene el gen TP53, que es esencial para una respuesta normal al daño del ADN que conduce a la apoptosis. Las células LLC / LLCP sin función normal de TP53, ya sea a través de la mutación del (17p12) o TP53, no pueden desencadenar la apoptosis en respuesta al daño del ADN inducido por quimioterapia (9). Entre los casos con del (17p), más del 80 % de los pacientes muestra mutaciones en el gen supresor de tumores TP53. En los pacientes que no presentan dicha deleción, las mutaciones de TP53 son mucho más raras,

pero tienen un efecto igualmente perjudicial sobre la respuesta a la quimioterapia y la supervivencia general (5).

Un uso novedoso tanto del análisis de bandas cromosómicas como del análisis de microarrays cromosómicas es la identificación de cariotipos complejos, que se observa en hasta el 20% de los pacientes con LLC. Un cariotipo complejo parece no solo pronóstico sino también predictivo en el contexto del tratamiento con agentes tanto convencionales como nuevos. Curiosamente, un subconjunto de pacientes con cariotipos complejos que portan trisomía 12, trisomía 19 y trisomías adicionales parecen corresponder a un subgrupo genético particular con resultado favorable (13).

Paisaje mutacional

Los tumores de LLC acumulan alrededor de 2.500 mutaciones somáticas con una clara diferencia entre LLC-M y LLC-U (3.000 frente a 2.000 mutaciones somáticas de media, respectivamente). Esta mayor carga de mutaciones observada en LLC-M tiene un potencial de transformación limitado, ya que los pacientes con LLC-M tienen menos impulsores mutados y mejores resultados clínicos que los pacientes con LLC-U. (13)

Estudios que utilizan técnicas de secuenciación NGS, por sus siglas en inglés (*Next Generation Sequencing*) han demostrado que la mayoría de los tumores de LLC / LLCP tienen miles de mutaciones genéticas somáticas. De estos, cuatro están presentes en el momento del diagnóstico en más del 5% de los pacientes (13):

- **TP53:** La actividad de TP53 es esencial para una respuesta normal al daño del ADN que conduce a la apoptosis. Las células LLC / LLCP sin función normal de TP53 no pueden desencadenar la apoptosis en respuesta al daño del ADN inducido por la quimioterapia. Por lo tanto, se relaciona con resistencia a tratamiento quimioterápico genotóxico que no pueden superarse mediante la adición de anticuerpos anti-CD20 al tratamiento (5, 9).
- **ATM:** El producto del gen ATM está involucrado en la detección de daños en el ADN. Las células sin función ATM normal son incapaces de responder adecuadamente al daño del ADN inducido por la quimioterapia.
- **NOTCH1:** Las proteínas NOTCH son receptores transmembrana que participan en la regulación del desarrollo de las células hematopoyéticas. Los pacientes con LLC / LLCP que tiene mutaciones activadoras en las regiones codificantes y no codificantes del protooncogén NOTCH1, presentan una enfermedad más agresiva, dado que este gen estimula las vías de proliferación y migración celulares.
- **SF3B1:** El gen SF3B1 codifica parte de una ribonucleoproteína nuclear que forma complejos con otras ribonucleoproteínas nucleares para crear el espliceosoma que es responsable de empalmar el ARN mensajero. Las mutaciones SF3B1 pueden identificarse en un subconjunto de pacientes con LLC / LLCP y se asocian con un pronóstico precario (9).

La heterogeneidad mutacional entre pacientes con LLC, está determinada en parte por tres factores principales:

La célula de origen: LLC-M tiene menos mutaciones impulsoras que LLC-U y algunos genes mutados se ven casi exclusiva o predominantemente en uno de los dos subtipos (por ejemplo, MYD88 y PAX5 en LLC-M y U1, NOTCH1, y POT1 en LLC-U), mientras que otros se observan en ambos subtipos.

La edad de los pacientes: Las mutaciones MYD88 parecen ser más frecuentes en pacientes más jóvenes.

La evolución de la enfermedad: Algunas mutaciones (SF3B1, POT1, ATM) son más frecuentes en pacientes que requieren tratamiento en comparación con aquellos con enfermedad estable, y algunas otras (TP53, BIRC3, MA-P2K1, NOTCH1) son más frecuentes en pacientes con enfermedad progresiva después quimioinmunoterapia (13).

La co-ocurrencia de muchas de estas alteraciones impulsoras dentro del mismo tumor complica el análisis de su relevancia clínica relativa.

Otras características de la LLC

Proliferación celular: Las células LLC / LLCP pueden presentar una apoptosis alterada y una mayor proliferación. El equilibrio cinético entre estos impactos afecta el ritmo de la enfermedad.

- **Apoptosis deteriorada:** Inicialmente, se pensó que la mayoría de las células LLC / LLCP estaban en la fase G (0) del ciclo celular, con <1 por ciento de mitosis espontáneas in vitro, lo que sugiere que LLC / LLCP era una enfermedad de acumulación de células largas. Las células leucémicas se acumulan debido a su incapacidad para sufrir apoptosis mediante los mecanismos de sobreexpresión de BCL2 y moléculas inhibitoras de Fas como TOSO.
- **Aumento de la proliferación:** Los estudios cinéticos in vivo han descubierto una amplia gama de tasas de proliferación celular y muerte entre pacientes individuales. Algunos exhiben un crecimiento exponencial con tiempos cortos de duplicación de linfocitos y una enfermedad rápidamente progresiva, mientras que otros demuestran un crecimiento logístico que se ralentiza y se estabiliza a medida que el tamaño de la población alcanza su capacidad máxima. La proliferación se ve afectada por características genéticas (p. Ej. Estado de mutación del IGHV), la señalización del receptor de células B y las interacciones con el microambiente del tumor y / o los antígenos.

Función defectuosa de las células B y T: Los pacientes con LLC / LLCP tienen respuestas inmunitarias anormales debido a defectos cualitativos y cuantitativos en las células efectoras inmunitarias. Además, un subconjunto experimenta fenómenos autoinmunes, hipogammaglobulinemia, respuesta de anticuerpos defectuosa.

- **Hipogammaglobulinemia:** La hipogammaglobulinemia está presente en aproximadamente el 25% de los pacientes en el momento del diagnóstico inicial y puede desarrollarse hasta en dos tercios de los pacientes más tarde en la evolución de la enfermedad. Se cree que la hipogammaglobulinemia está relacionada con el fun-

cionamiento defectuoso de las células T y las células B CD5 negativas no clonales.

- **Respuesta de anticuerpos defectuosa:** Los pacientes con LLC / LLCP pueden tener respuestas de anticuerpos defectuosas a infecciones e inmunizaciones específicas. Los pacientes sin tratamiento previo tienen un riesgo aumentado de infecciones bacterianas causadas por patógenos comunes, como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. La respuesta a las inmunizaciones es subóptima debido a la producción deficiente de anticuerpos y defectos en la presentación de antígenos.
- **Trastornos autoinmunitarios:** Los trastornos autoinmunitarios se producen hasta en un 25% de los enfermos, según la fase de la enfermedad. Estos incluyen anemia hemolítica autoinmune positiva de Coombs, *trombocitopenia inmune (PTI)*, aplasia pura de glóbulos rojos y *granulocitopenia autoinmune*. El desarrollo de fenómenos autoinmunitarios en pacientes con LLC / LLCP es probablemente un proceso complejo que involucra a las células B malignas, células B policlonales residuales y células T en el microambiente tumoral, y pueden estar involucrados múltiples mecanismos. Las interacciones entre las células B malignas y las células B normales residuales pueden conducir a la producción de inmunoglobulina policlonal de alta afinidad dirigida contra los antígenos de los glóbulos rojos y las plaquetas (9).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes se sienten completamente bien sin síntomas cuando un hemograma de rutina revela una linfocitosis absoluta, lo que lleva al diagnóstico de LLC. Otros consultan a un médico porque han notado una inflamación indolora de los ganglios linfáticos, a menudo en el área cervical, que aumentan y disminuyen espontáneamente, pero no desaparecen por completo.

Entre el 5 y el 10% de los pacientes presentan los síntomas "B" típicos del linfoma, que incluyen al menos uno de los siguientes síntomas:

- Pérdida de peso involuntaria ≥ 10 por ciento del peso inicial en 6 meses.
- Fiebre $> 38^\circ \text{C}$ durante ≥ 2 semanas sin evidencia de infección.
- Sudores nocturnos abundantes sin evidencia de infección.
- Fatiga extrema (es decir, puntuación en la escala ECOG 2 o peor; no puede desarrollar su trabajo o no puede realizar las actividades habituales).

En ocasiones, los signos de enfermedad que se reconocen las de una inmunodeficiencia adquirida manifestado por aumento de infecciones, complicaciones autoinmunes como anemia hemolítica, trombocitopenia o aplasia pura de glóbulos rojos, o reacciones exageradas a picaduras o picaduras de insectos (especialmente picaduras de mosquitos) (14, 15).

Signos clínicos

- **Linfadenopatía.** Es el signo más común en la exploración física del paciente con LLC / LLCP está presente en el 50 al 90 por ciento de los pacientes. El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos puede ser generalizado o localizado, y los ganglios linfáticos individuales pueden variar mucho en tamaño. Los sitios más comúnmente afectados son el cervical, supraclavicular y axilar. De manera característica, los ganglios agrandados son firmes, redondeados, no dolorosos y se mueven libremente a la palpación. En ocasiones, varios ganglios agrandados en el mismo sitio anatómico pueden confluir y formar grandes masas linfoides esféricas (14, 15).
- **Esplenomegalia:** El bazo es el segundo órgano linfoide agrandado con mayor frecuencia, y se agranda palpablemente en el 25 al 55% de los casos; suele ser indoloro e indoloro a la palpación, con un borde afilado y una superficie lisa y firme. El dolor debido al infarto esplénico es una característica de presentación inusual.
- **Hepatomegalia:** Se puede observar un agrandamiento del hígado en el momento del diagnóstico inicial en el 15 al 25 por ciento de los casos. El hígado suele estar levemente agrandado, oscilando entre 2 y 6 cm por debajo del margen costal derecho. A la palpación, el hígado no suele estar doloroso y es firme con una superficie lisa.
- **Piel:** Las células LLC / LLCP pueden infiltrarse en cualquier órgano, pero probablemente debido a la facilidad de examen, la piel es el tejido no linfoide más comúnmente reconocido en el momento del diagnóstico. Las lesiones cutáneas "leucemia cutis" afectan con mayor frecuencia a la cara y pueden manifestarse como máculas, pápulas, placas, nódulos, úlceras o ampollas. La afectación puede confirmarse mediante biopsia de piel lesionada. La leucemia cutis se observa en menos del 5 por ciento de los casos y es posible que no afecte significativamente el pronóstico general (14, 15).

Anomalías de laboratorio

Linfocitosis: La anomalía de laboratorio más notable que se encuentra en la LLC es la linfocitosis en la sangre periférica y la médula ósea. Aunque el umbral absoluto de linfocitos en sangre para el diagnóstico de LLC se ha situado en más de $5 \times 10^9/\text{L}$ linfocitos B, una proporción significativa de pacientes presenta recuentos de hasta $100 \times 10^9/\text{L}$.

Aunque es muy inusual, la linfocitosis extrema puede provocar complicaciones debido a una viscosidad de la sangre total anormalmente alta. Es difícil identificar un umbral de recuento total de glóbulos blancos por encima del cual el riesgo de complicaciones aumenta lo suficiente como para justificar un cambio en el tratamiento. Se debe poner especial atención en pacientes con otros factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular (p. Ej. Hipertensión, Enfermedad aterosclerótica). Para los pacientes con linfocitosis extrema, se fomenta la hidratación y se desaconsejan los diuréticos.

En pacientes con LLCP, el recuento de linfocitos de sangre periférica puede ser normal o estar levemente elevado;

por definición, los pacientes con LLC tienen un recuento absoluto de linfocitos $<5 \times 10^9/L$ en el momento del diagnóstico (14, 15).

Citopenias: Se pueden observar neutropenia, anemia y trombocitopenia en el momento del diagnóstico inicial y, por lo general, no son graves. Estos pueden estar relacionados con anemia hemolítica autoinmune, aplasia pura de serie roja, trombocitopenia autoinmune o agranulocitosis.

- **Anemia Hemolítica Autoinmune (AHA):** Los pacientes con LLC / LLCP tienen una mayor incidencia de anemia hemolítica autoinmune. La prueba de antiglobulina directa (Coombs) puede ser positiva en cualquier momento durante la evolución de la enfermedad hasta en un 35 por ciento de los casos; La AHA clínicamente relevante ocurre en aproximadamente el 10 por ciento de los casos, durante en el curso de la enfermedad.
- **Aplasia pura de serie roja (APSR):** La aplasia pura de glóbulos rojos es poco común y se presenta en aproximadamente el 0,5 por ciento de los pacientes. Sin embargo, si este trastorno se busca específicamente mediante aspiración de médula ósea y recuento absoluto de reticulocitos, la APSR puede encontrarse en hasta el 6% de los enfermos con LLC / LLCP.
- **Trombocitopenia inmune (PTI):** La PTI ocurre en el 2 al 3 por ciento de los pacientes con LLC / LLCP y puede ser el evento que inicialmente lleve al paciente a recibir atención médica.
- **Agranulocitosis:** En raras ocasiones, se puede encontrar agranulocitosis en LLC / LLCP (aproximadamente 0,5 por ciento) (14, 15).

Alteración de las inmunoglobulinas: La hipogammaglobulinemia está presente en aproximadamente el 25% de los enfermos en el momento del diagnóstico inicial y puede desarrollarse hasta en dos tercios de los pacientes en el curso de la enfermedad. Por lo general, las tres clases de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) están disminuidas, pero en algunos pacientes solo una o dos pueden ser bajas. Los grados significativos de hipogammaglobulinemia y neutropenia, cuando están presentes, aumentan la vulnerabilidad de los pacientes con LLC / LLCP a infecciones bacterianas importantes.

Se pueden observar aumentos policlonales de las gammaglobulinas hasta en el 15% de los afectados por la LLC, mientras que una proteína monoclonal (proteína M) está presente en hasta el 5% de los pacientes (14, 15).

Transformación histológica

En un porcentaje variable de pacientes con LLC / LLCP, y generalmente como un evento terminal, LLC / LLCP se transforma en otro trastorno linfoproliferativo. En comparación con la población no afecta de este tipo de leucemia, los pacientes con LLC / LLCP tienen un riesgo de dos a cinco veces mayor de desarrollar una segunda neoplasia linfóide maligna. En aproximadamente el 80% de los casos, las células transformadas están relacionadas clonalmente con las células LLC / LLCP originales mientras que, en el 20% restan-

te, parecen derivar de una célula de origen diferente. La transformación de LLC en una enfermedad más agresiva se denomina transformación de Richter (9).

Las siguientes son las transformaciones notificadas con más frecuencia:

- Linfoma agresivo o muy agresivo: Del 3 al 7%
- Leucemia prolinfocítica: 2%
- Linfoma de Hodgkin: 0,5 a 2%
- Mieloma múltiple: 0,1%

Se desconoce si las terapias dirigidas afectan el riesgo de transformación histológica o el desarrollo de una segunda neoplasia maligna linfóide.

Transformación en linfoma agresivo o Síndrome de Richter: En el 1 al 10 por ciento de los pacientes, LLC / LLCP se transforma en un linfoma clínicamente agresivo (ya sea *linfoma difuso de células B grandes (LBDCG)* o linfoma de Hodgkin). Esta transformación a menudo es anunciada por un deterioro clínico repentino, caracterizado por aumento de la linfadenopatía, esplenomegalia, empeoramiento de los síntomas "B" (es decir, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso), un curso clínico rápidamente progresivo y aumento de la *lactato deshidrogenasa (LDH)*. El tiempo medio desde que se diagnostica la LLC hasta que se sufre la transformación está en el rango de dos a cinco años. Se requiere una biopsia para confirmar el diagnóstico. El curso clínico de la *Transformación de Richter (TR)* progresa rápidamente, con una mediana de supervivencia de cinco a ocho meses.

Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo del Síndrome de Richter:

- Un elevado número de terapias previas y una edad más joven de inicio de tratamiento.
- Estadio Rai avanzado, la hemoglobina $<12 \text{ g / dL}$ y los niveles elevados de LDH y beta-2 microglobulina se asociaron con un mayor riesgo de TR.
- Ganglios linfáticos $> 3 \text{ cm}$, ausencia de del 13q14, expresión de CD38 y mutación de IGHV4-39 así como la mutación NOTCH1 se ha asociado con TR.

Para la mayoría de los enfermos con el patrón histológico de TR de LBDCG, es de indicación el uso de quimioterapia combinada como el esquema R-CHOP-21 (es decir, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona más rituximab, administrados cada 21 días). Dado que las remisiones completas después de la quimioterapia son de corta duración, se recomienda consolidación de la respuesta con un trasplante hematopoyético alogénico no mieloablativo cuando se haya logrado la primera remisión en aquellos pacientes que sean candidatos a trasplante (9, 14, 16).

Transformación prolinfocítica: En aproximadamente el 10 por ciento de los pacientes con LLC / LLCP, el evento terminal es una transformación morfológica de los linfocitos sanguíneos de la típica célula pequeña de apariencia madura a células algo más grandes con nucleolos y una cro-

matina nuclear menos densa. Este evento, llamado transformación prolinfocítica, ocurre lentamente durante años y se relaciona con una enfermedad resistente al tratamiento. Es clínica e inmunofenotípicamente distinta de la leucemia prolinfocítica de novo (9).

Linfoma de Hodgkin: La transformación de LLC / LLCP en linfoma de Hodgkin (LH) se observa en 1,5 a 2 por ciento de los casos. En varios casos, el análisis de células individuales indicó que las células LLC / LLCP y las células aisladas de Reed-Sternberg (RS) pertenecían a la misma población clonal. Para estos casos se ha sugerido una asociación con la infección por el VEB y el tratamiento con fludarabina. Los síntomas de presentación más comunes de LH en este grupo incluyeron linfadenopatía, síntomas B, esplenomegalia y hepatomegalia (9).

Asociación a otras neoplasias: La incidencia de segundas neoplasias en pacientes con LLC-B se ha cifrado en un 8,9%, con predominio de las neoplasias cutáneas, pulmonares y del tracto gastrointestinal. Por lo que respecta a su asociación con neoplasias hematológicas o de aparición posterior a la de la LLC, se han referido casos de leucemias mieloides agudas y de síndromes mielodisplásicos secundarios al tratamiento quimioterápico, así como la coexistencia excepcional de LLC-B y de LMC, aunque mediante estudios moleculares se ha demostrado que el origen de ambos procesos se sitúa en dos clonas celulares diferentes (9).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LLC, en la inmensa mayoría de los pacientes, se establece mediante hemogramas, recuentos diferenciales, frotis de sangre e inmunofenotipificación (5).

Hemograma

Linfocitosis: El hallazgo hemoperiférico definitorio de la LLC es la linfocitosis. Para el diagnóstico de LLC se necesita la presencia de linfocitosis $B \geq 5 \times 10^9 / L$ en la sangre periférica, sostenida durante al menos 3 meses (17).

En la clasificación de la OMS, publicada en 2008, se acuñó por primera vez el término *linfocitosis B monoclonal (LBM)*; bajo este nombre se clasifican los pacientes que presentan una linfocitosis mantenida en sangre periférica inferior a $5 \times 10^9/L$, en la que se ha demostrado clonalidad mediante citometría de flujo, presentan un fenotipo de LLC típica, LLC atípica o de otro clon de células B sin otras características de linfoma (2).

A día de hoy, se asume que todos los casos de LLC/LLCP están precedidos de una LBM, aunque no se llegue a demostrar. En los pacientes con LBM con un recuento linfocítico superior a $5 \times 10^9/L$ que tienen características inmunofenotípicas y moleculares similares a las LLC, se aconseja vigilancia estrecha dado que presentan con más frecuencia mutaciones somáticas de la región variable del gen IGHV (2).

Las LBM de recuento bajo pueden persistir durante mucho tiempo, pero el riesgo de progresión es insignificante. Anualmente, el 1 - 2% de los casos de LBM evolucionan a LLC que requiere tratamiento, y de 2 al 10% de los pacientes

con LLC sintomática eventualmente desarrollan la transformación de Richter. Alrededor del 30% de los pacientes con LLC nunca requieren ningún tratamiento específico para LLC y mueren por otras causas, y 1-2% de ellos incluso experimentan una regresión espontánea de su enfermedad. Por lo tanto, es evidente que la tasa y el patrón de crecimiento de la enfermedad pueden variar mucho entre los pacientes (13).

Citopenias: No son frecuentes en el diagnóstico inicial, pero puede observarse anemia y trombocitopenia de origen inmune y en algunos casos neutropenia asociada a la LLC.

Bioquímica

No hay anomalías características en la bioquímica sanguínea, pero se encontraron niveles elevados de LDH y beta-2 microglobulina. También se pueden observar elevaciones de ácido úrico, enzimas hepáticas (ALT o AST) y, en raras ocasiones, calcio. También se pueden ver afectadas las inmunoglobulinas, dando como hallazgo más frecuente una hipogammaglobulinemia de las tres clases (14, 15).

Frotis de sangre periférica

El examen morfológico del frotis de sangre periférica permite orientar con facilidad el diagnóstico de LLC en un porcentaje importante de pacientes. Por el mero estudio morfológico cabe identificar dos variantes: La forma típica y la LLC atípica; ésta incluye a su vez la forma mixta y la LLC con aumento de prolinfocitos (18).

LLC típica: La forma típica, también llamada variante "clásica" es la forma más frecuente de presentación de la LLC supone la 3ª parte de las LLC diagnosticadas. En este tipo el 90% de los linfocitos son de talla pequeña, con un volumen medio de $211,5 \pm 32,5$ fL, presentan un núcleo con cromatina agrupada en varios grumos, separados por

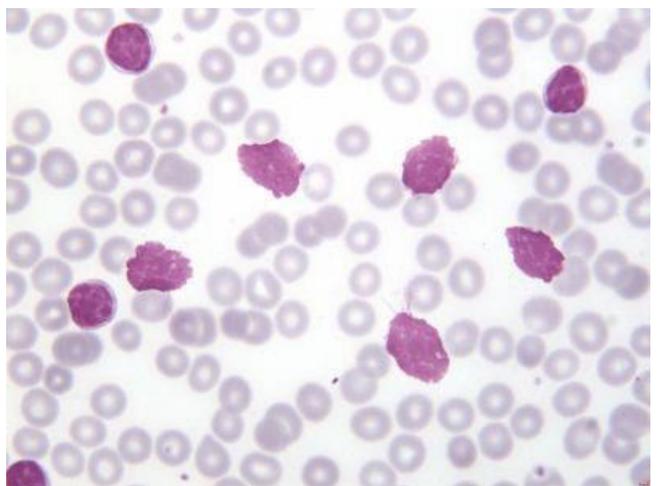


Imagen 3. Muestra de sangre periférica de un paciente afecto de leucemia linfática crónica de morfología típica. Se identifican linfocitos de tamaño pequeño con citoplasma escaso, núcleos de contorno liso con la cromatina condensada en caparazón de tortuga, sin nucleolo visible. Se visualizan, del mismo modo, abundantes sombras de Gumprecht Navarro, JT. Leucemia Linfática Crónica. [Internet]. Atlas.gechem.org. 2020.

franjas cromatínicas más claras denominado en “*grumelèe*” o en caparazón de tortuga. El nucleolo no suele ser visible. El citoplasma es poco extenso y forma un ribete perinuclear de aspecto hialino o débilmente basófilo. Los linfocitos proliferantes son anormalmente frágiles, por lo que se rompen con facilidad en el realización de la extensión, constituyéndose en las *sombras de Gumprecht o basket cells*, tanto más frecuentes cuanto más elevado es el recuento linfocitario (Imagen 3). No obstante, puede existir hasta un 15% de linfocitos “atípicos” (prolinfocitos, centrocitos, células linfoplasmocitoides y linfocitos grandes pleomórficos) (18).

LLC atípica: La segunda variante corresponde a la LLC atípica, que comprende tres formas distintas: Variante mixta, la LLC en transformación prolinfocítica y la LLC paraimunoblástica.

- **Variante mixta:** En la forma mixta o de células grandes junto a prolinfocitos (< 10%) coexisten unas células grandes, pleomórficas, que son de gran tamaño y con un amplio citoplasma basófilo que se adapta a los hematíes que las rodean. El núcleo de cromatina moderadamente condensada permite visualizar uno o varios nucleolos. El polimorfismo de esta forma atípica de LLC-B se completa con la presencia de algunos centrocitos.
- **LLC en transformación prolinfocítica:** La otra forma de LLC atípica es la LLC con aumento de prolinfocitos y se define cuando la presencia de prolinfocitos se sitúa entre el 15 y el 55%. El dato morfológico más característico es la presencia en la sangre periférica de dos poblaciones celulares bien diferenciadas: Los linfocitos de pequeño tamaño, propios de la LLC, y las células prolinfocíticas. En estos casos no es infrecuente hallar una escasa proporción de linfocitos bilobulados, hecho que sugiere un cierto grado de transformación.
- **LLC Paraimunoblástica:** Es la tercera forma atípica, esta entidad es muy poco frecuente, se define morfológicamente por una celularidad sanguínea marcadamente blástica con grandes nucleolos, citoplasma amplio con arcoplasma extenso, y que expresa un inmunofenotipo típico de LLC-B con positividad para el antígeno CD5, CD23 y CD19 (18).

Citometría de flujo: Inmunofenotipo

Las células clonales de la LLC expresan antígenos habituales en los linfocitos B como CD19 y CD20 y así como otros antígenos entre ellos CD5 y CD23. La característica definitoria de los linfocitos de la LLC son los bajos niveles de inmunoglobulinas de superficie, y de los marcadores CD20 y CD79b en comparación con los de las células B normales y con otros síndromes linfoproliferativos. La expresión débil de inmunoglobulinas de superficie (IgS) o incluso su ausencia (20% de las LLC-B) es un dato inmunofenotípico importantísimo para diferenciar la LLC-B de otras entidades afines.

Para concretar el diagnóstico de LLC, es suficiente un panel inmunofenotípico que estudie CD19, CD5, CD20, CD23, κ y λ . En casos que no está claro el diagnóstico, son de utilidad marcadores como CD43 +/-, CD79b-, CD81+, CD200+, CD10- que pueden ayudar a la consecución del diagnóstico (18, 19, 20).

La positividad para el CD5 se expresa en más del 80% de las LLC-B. Las LLC-B CD5 negativas suelen corresponder a estadios más avanzados de la enfermedad con menor supervivencia; en estas LLC, inmunológicamente atípicas, se expresa con gran intensidad la oncoproteína BCL-2 (que previene la apoptosis), hecho que explicaría una mayor carga tumoral (18). En una cantidad variable de pacientes se puede observar positividad para CD38, CD11c, CD25 y para el ZAP-70, proteína que normalmente expresan los linfocitos T y las células NK. Asimismo, los linfocitos B de la LLC coexpresan los antígenos CD23, CD43 y CD5, y son negativos para el FMC7 y CD10.

Algunos marcadores tienen significado pronóstico; así, por ejemplo, la expresión de FMC7 en una LLC-B es un factor de mal pronóstico (15% de las mismas); la expresión intensa de CD44 o la presencia aberrante de antígenos mielomonocíticos, CD14 entre ellos, indica en general un curso evolutivo más agresivo.

Otro dato importante es que la expresión de ZAP-70 en más del 20% de los linfocitos también se correlaciona con el estado mutacional del gen de las IGHV (no mutados), así como con un pronóstico adverso. Un incremento en el porcentaje de linfocitos portadores del antígeno de activación Ki67 por encima del 7% indicaría mayor resistencia al tratamiento (18).

En base a estudios de inmunofenotipo y genéticos se ha sugerido separar dos grupos de pacientes con LLC.

- Un grupo con un porcentaje de células CD38+ igual o superior al 30% y sin hipermutaciones somáticas de los genes de la región variable de las cadenas pesadas de las Ig que se le asocia una peor respuesta a la quimioterapia y una supervivencia más corta.
- Un segundo grupo con un porcentaje de células CD38+ inferior al 30% que se acompañan de hipermutaciones somáticas de los genes de la región variable de las cadenas pesadas de las Ig con mejor pronóstico (18).

La expresión de células leucémicas de ZAP-70 y CD38 se correlaciona con la expresión de genes IGHV no mutados y puede estar asociada con un mal pronóstico; aunque se ha visto, que esta asociación no es absoluta, dado que existen casos discordantes de pacientes con expresión de ZAP-70 y CD38+ con IGHV mutados, con más frecuencia en pacientes con citogenética de alto riesgo (17).

La LLC-B tiene, pues, un perfil de citometría muy característico, pero no existe ningún marcador que sea absolutamente específico de esta enfermedad, por eso, algunos autores han creado un sistema de puntuación denominado Score de Matutes [Tabla 1], este sistema de puntuación se basa en la valoración de la presencia o ausencia de seis marcadores (CD5, CD23, FMC7, IgS, CD22/CD79b), este sistema resulta útil para diferenciar la LLC-B de otros procesos linfoproliferativos B con expresión leucémica. Usando este sistema, 92% de los casos de LLC tienen 4 ó 5 puntos, el 6% tiene 3 puntos y sólo el 2% tiene 1 ó 2 (18).

Solo con los datos hemoperiféricos y del inmunofenotipo, se puede establecer el diagnóstico de LLC mediante los siguientes criterios:

Tabla 1. SCORE MATUTES (18).

Marcador	1 punto	0 puntos
IgS	Expresión débil	Moderada/intensa
CD5	Positivo	Negativo
CD23	Positivo	Negativo
FMC7	Negativo	Positivo
CD22 membrana/CD79b	Débil/Negativo	Moderado/Intenso

- Presencia de $5 \times 10^9/L$ linfocitos B monoclonales en sangre periférica, mantenida al menos 3 meses. Se debe demostrar la clonalidad de estos linfocitos B mediante citometría de flujo.
- Las células leucémicas que se visualizan en las extensiones de sangre son linfocitos de apariencia madura y pequeños característicamente con un borde estrecho de citoplasma y un núcleo denso que carece de nucleolos visibles y que tiene cromatina parcialmente agregada. Pueden verse linfocitos o prolinfocitos atípicos más grandes, pero no deben exceder el 55% (2, 17, 19).

Estudios citogenéticos

Cariotipo: El avance de las técnicas citogenéticas ha contribuido a mejorar la rentabilidad del cariotipo tradicional y facilita la identificación de alteraciones cromosómicas adicionales con la posible asociación pronóstica para la LLC. Aunque el cariotipo complejo (definido como la presencia de 3-5 alteraciones cromosómicas) puede conllevar significado pronóstico adverso. Mediante citogenética convencional, al activar los linfocitos B con mitógenos como el TPA (12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato), se observan cariotipos anómalos en el 50% de los enfermos de LLC. A pesar de la importancia del análisis citogenético en esta patología, el análisis del cariotipo presenta limitaciones, por lo que no se recomienda su realización de forma rutinaria en el diagnóstico de la enfermedad (17, 20).

Hibridación in situ fluorescente (FISH): La aplicación de técnicas de FISH sobre núcleos interfásicos permite observar un mayor porcentaje de anomalías cromosómicas que con la citogenética convencional. La incidencia de alteraciones detectadas mediante FISH aumenta hasta un 77-80% (18).

- **Deleción del brazo largo del cromosoma 13 (del(13q14):** Es la alteración citogenética más frecuente en la LLC-B, suelen presentarse en LLC con morfología típica y estabilidad clínica. La deleción de 13q14 es comúnmente monoalélica (70%) y aproximadamente un 15% de las LLC presentan deleciones bialélicas o mosaicos mono/bialélicos (18, 20).
- **Trisomía del cromosoma 12:** La trisomía 12 es la segunda alteración más frecuente, identifica un subgrupo de LLC con morfología atípica, estadio clínico más avanzado, mayor leucocitosis, patrón medular difuso, mayor expresión de IgS y de FMC-7. Asimismo, la mayoría de los casos con trisomía 12 presentan mínimos niveles de mutaciones somáticas en las IGHV, datos, todos ellos, de pronóstico desfavorable.

- **Alteraciones del cromosoma 11(11q22-23):** Anomalías en 11q22-23, que afectan al gen ATM, se observan en el 20% de las LLC-B de curso progresivo y en individuos más jóvenes con estadios más avanzados con enfermedad bulky.
- **Anomalías del cromosoma 17 (17p):** Las anomalías del brazo corto del cromosoma 17 se observan, sobre todo, en la LLC en transformación prolinfocítica, y la afectación de otros puntos de 17p se relaciona con la transformación en un síndrome de Richter (18).

Otras alteraciones afectan a deleciones de 6q22-23 que se asocian a mal pronóstico y un estadio más agresivo de la enfermedad. La t(14;19)(q32;q13) es muy poco frecuente (0,1-0,2%), cursa con morfología atípica y suele acompañarse de una trisomía 12 (18).

Estudios moleculares

Estado mutacional de IGHV: Los pacientes con mutaciones de las inmunoglobulinas (IGHV-M), es decir, que presentan menos del 98% de homología con respecto a la línea germinal tienen un mejor pronóstico. Existen estudios que demuestran que el 50% de los pacientes con LLC presentan hipermutaciones somáticas en las IGHV.

Los pacientes con LLC con hipermutaciones (IGHV - M) tienen un pronóstico favorable (edad poco avanzada, curso estable, supervivencia prolongada), estos pacientes alcanzan con mayor frecuencia una respuesta completa con enfermedad mínima residual no detectable tras el tratamiento con inmunoterapia con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab; mientras que los pacientes con LLC en que las IGHV no presentan hipermutaciones suelen tener enfermedad avanzada, con esperanza de vida corta y peores respuestas al tratamiento (18, 20).

El estudio de las mutaciones de IGHV es complejo y no suele estar disponible en los laboratorios de rutina, por lo que se han buscado métodos más simples para identificar estos dos subgrupos de pacientes.

Se ha visto que existe bastante correlación entre el número de linfocitos CD38 positivos (> 30%) y el estado no mutado de las IGHV, además, se ha observado una estrecha relación entre el gen ZAP-70 y el estado mutacional de las IGHV. La detección de ZAP-70 por citometría es más simple que el análisis del estado mutacional de las IGHV (18).

Estudio TP53: Anomalías del brazo corto del cromosoma 17 se han relacionado con alteraciones del gen supresor

P53, que se hallaría deletado en LLC avanzadas con un aumento de prolinfocitos y una evolución desfavorable, responsabilizándolo de un mecanismo de transformación de la LLC distinto al de la trisomía 12. Además la existencia de esta mutación confiere resistencia al tratamiento con quimioterapia citotóxica convencional (18, 20).

Por lo tanto, se debería implantar el análisis del estado mutacional de IGHV y de TP53, a la rutina diagnóstica de la LLC dada su implicación pronóstica de la enfermedad y por su influencia en la toma de decisiones terapéuticas (20).

Estudios histológicos

Aspirado de médula ósea: En los adultos normales, el porcentaje de linfocitos medulares no supera el 20%. Para establecer el diagnóstico de LLC se requiere una infiltración medular superior al 30%, que debe ser evaluada en una muestra hipercelular o en las zonas de grumo aplastado. En los períodos avanzados la infiltración linfoide llega a ser absoluta. Con todo, un aspirado medular con una linfocitosis masiva no permite por sí solo asegurar el diagnóstico de LLC.

La eritropoyesis, la granulopoyesis y la trombopoyesis pueden quedar materialmente ahogadas por la infiltración linfoide. La existencia de una hiperplasia roja con nidos eritroblásticos hará sospechar una anemia hemolítica autoinmune. Un aumento de megacariocitos sugerirá una trombocitopenia inmune.

La valoración del aspirado medular no es necesaria de forma rutinaria. Se recomienda su realización en pacientes que presenten citopenias que ofrezcan dudas en su etiología (autoinmune, infiltración, toxicidad a tratamientos previos...), se debe realizar antes del inicio del tratamiento de las mismas (18, 20).

Biopsia ganglionar: No es una prueba diagnóstica que se haga de forma rutinaria, solo se realiza si hay duda diagnóstica entre LLC y otro tipo de linfoma. La biopsia ganglionar de la LLC típica ofrece un patrón de proliferación monomorfa de linfocitos pequeños y redondos, asociada a la presencia de pseudofolículos poco desarrollados, mientras que en las LLC atípicas el cuadro histológico ofrece un aspecto prolinfocítico/parainmunoblástico que precisa el diagnóstico diferencial con el síndrome de Richter.

En la LLC, la arquitectura ganglionar queda totalmente borrada con un patrón pseudofolicular por la presencia de zonas pálidas, denominadas centros de proliferación, que se distribuyen de forma regular por todo el ganglio. Los pseudofolículos están formados por linfocitos de diferentes tamaños que quedan rodeados por linfocitos pequeños. Las células que integran el centro de proliferación son mayoritariamente prolinfocitos y células de morfología semejante a los inmunoblastos, y a los que se conoce como parainmunoblastos. La celularidad centrofolicular (centrocitos y centroblastos) es minoritaria y queda ahogada por la proliferación linfocítica B perifolicular (18, 20).

Diagnóstico por imagen

Las imágenes radiográficas como tomografía computarizada (TC), imágenes por resonancia magnética (RM) o ecogra-

fía, generalmente no se recomiendan en pacientes asintomáticos. Las TC del cuello, el tórax, el abdomen y la pelvis o la resonancia magnética pueden ser útiles para evaluar la carga tumoral y el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT), particularmente antes del tratamiento con Venetoclax, un inhibidor de BCL-2. Además, las tomografías computarizadas pueden ser útiles para la evaluación inicial y final en los ensayos clínicos, así como para la evaluación de la respuesta de los pacientes en la práctica clínica (19).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de LLC se sospecha siempre que la sangre periférica de un adulto demuestra una linfocitosis absoluta $>5 \times 10^9/L$ y se comprueba la monoclonalidad de la misma mediante inmunofenotipo. Sin embargo, la linfocitosis sanguínea también puede presentarse en otras afecciones neoplásicas y no neoplásicas. Por tanto, la tarea consiste en distinguir entre las causas reactivas de la linfocitosis y las causas clonales (malignas) y, distinguir la LLC de los demás trastornos linfoproliferativos malignos (15).

El diagnóstico diferencial de los pacientes que presentan linfadenopatía y linfocitosis mínima o nula incluye otras neoplasias linfoides. La distinción morfológica más confiable en este escenario es que la LLC se asocia con la presencia de centros de proliferación en los ganglios linfáticos afectados, mientras que las otras entidades no lo están. En el Anexo 1 se incluye una tabla resumen del diagnóstico diferencial de la LLC con otras entidades.

Causas infecciosas de linfocitosis: Se puede observar linfocitosis transitoria en la sangre periférica de pacientes que tienen una infección. Para el diagnóstico de LLC, la linfocitosis debe mantenerse, al menos, durante tres meses. Esto excluye de manera efectiva los procesos infecciosos, como la mononucleosis, la tos ferina y la toxoplasmosis, en las que los recuentos de linfocitos en sangre aumentan y luego vuelven a la normalidad después de unas pocas semanas. Además, a diferencia de la LLC, la linfocitosis por causas infecciosas no es clonal, no muestra el inmunofenotipo característico de la LLC y no infiltra la médula ósea. En el caso de las infecciones virales, la linfocitosis es característica con presencia de linfocitos atípicos que tienen abundante citoplasma y representan células T activadas (15).

Leucemia prolinfocítica: Tanto la leucemia prolinfocítica (LPL) como la LLC pueden presentarse con linfocitosis y esplenomegalia, y tener prolinfocitos circulantes en la sangre. Los prolinfocitos son morfológicamente distintos de las células LLC típicas. Son células de tamaño intermedio a grande con cromatina nuclear vesicular de apariencia algo inmadura, un nucléolo prominente y una cantidad moderada de citoplasma. En LPL-B, los prolinfocitos expresan inmunoglobulina de membrana de superficie "brillante" (IgSm) y generalmente no expresan CD5. Por el contrario, las células LLC típicas expresan Smlg y CD5 "tenues".

Es una entidad difícil de diferenciar de la LLC ya que los prolinfocitos se pueden ver en la LLC, pero en la LPL-B, por definición, más del 55 por ciento de las células circulantes en la sangre periférica son prolinfocitos y, más típicamen-

te, el porcentaje de prolinfocitos es superior al 90 por ciento (15, 18).

Linfoma de células del manto: Al igual que las células malignas de LLC, los tumores MCL coexpresan CD5 y CD20. Sin embargo, en una gran mayoría de los casos, las células neoplásicas del LCM se tiñen fuertemente para ciclina D1, expresan niveles elevados de IgSm y CD20, tienen una anomalía cromosómica t(11; 14) y son negativas para CD23. Por el contrario, las células malignas de la LLC son negativas para ciclina D1 y, a menudo, son positivas para CD23. Morfológicamente presentan células con núcleo hendido (centrocíticas) en su variante clásica. La presencia de centros de proliferación bien definidos en los tejidos afectados (ganglios linfáticos, médula ósea o bazo) excluye el diagnóstico de LMC (15, 18).

Linfoma linfoplasmocítico: Tanto el linfoma linfoplasmocítico como el LLCP son trastornos linfoproliferativos de células pequeñas que suelen seguir un curso indolente. El linfoma linfoplasmocítico es CD5 positivo en una minoría de casos.

La afectación de la sangre periférica en el linfoma linfoplasmocítico suele ser menos prominente que en la LLC y las células malignas circulantes suelen tener un aspecto plasmocitoide. Los centros de proliferación están ausentes en el linfoma linfoplasmocítico.

El linfoma linfoplasmocítico se distingue de la LLC por su falta de expresión de CD23, la presencia de una fuerte tinción para IgM de superficie y CD20 y la presencia de Ig citoplasmática. Además en más del 95 por ciento de los casos de linfoma linfoplasmocítico tienen mutaciones de ganancia de función en el gen MYD88, una aberración genética adquirida que es poco frecuente en la LLC (15).

Leucemia de células peludas o tricoleucemia: La leucemia de células peludas (HCL, del inglés Hairy cell leukemia) presenta leucocitosis en menor frecuencia que la LLC, ocurre solo en aproximadamente el 10 al 20 por ciento de los casos. La HCL a menudo se presenta con esplenomegalia y citopenias. Sin embargo, la HCL casi nunca afecta los ganglios linfáticos.

El diagnóstico de HCL a menudo se sospecha sobre la base de la presencia de linfocitos circulantes con proyecciones citoplasmáticas (células pilosas). Como hallazgos inmunofenotípicos, se incluyen tinción "brillante" para CD20 e inmunoglobulina de superficie, positividad para CD25, CD11c, anexina A1 y CD103 y (en una gran mayoría de casos) falta de expresión de CD5. En las biopsias de médula

ósea, la LLCP suele presentarse con un patrón nodular, mientras que la HCL siempre afecta a la médula con un patrón intersticial sin nodularidad (15).

Linfoma folicular: Los pacientes con linfoma folicular (LF) pueden presentarse de manera similar a aquellos con LLC / LLCP con adenopatía periférica difusa indolora, que a menudo aumenta y disminuye durante largos períodos de tiempo. Ambos tienen células tumorales de tamaño pequeño. En la biopsia de ganglio linfático, LF tiene un patrón de crecimiento nodular que no se ve en LLC / LLCP. En citometría de flujo el LF se diferencia de la LLC por expresar CD10 y no expresar CD5. El LF también está fuertemente asociado con una translocación cromosómica (14; 18) que involucra el gen IGH y el gen BCL-2 (15).

Linfoma de la zona marginal esplénico: Tanto el linfoma de la zona marginal esplénico (LZME) como la LLC pueden presentarse con esplenomegalia y linfocitosis de sangre periférica. Ambos pueden expresar CD23, CD43, CD5 e IgD, aunque la expresión de estos es mucho más típica de LLC. A diferencia de LLC, LZME puede tener IgSm brillante y CD20. En casos difíciles, la evaluación patológica de bazo, ganglios linfáticos y médula ósea, se puede utilizar en conjunto para determinar el diagnóstico más probable. La morfología de la médula ósea en LZME puede mostrar núcleos con muescas. Además, los cambios citogenéticos que se observan típicamente en la LLC no suelen aparecer con LZME (15).

ESTADIAJE CLÍNICO

Existen dos sistemas para el estadiaje de la LLC, ampliamente aceptados para su aplicación en la práctica clínica y en ensayos clínicos, estos sistemas son las clasificaciones de Rai y Binet. Están basados en datos puramente clínicos donde cobra gran importancia la exploración física; y de parámetros de laboratorio, sin que se precise de técnicas de imagen. Estas clasificaciones no identifican a los pacientes que presentan una enfermedad con comportamiento agresivo, ni la posible respuesta al tratamiento, solo proporcionan información relativa a la carga tumoral y al pronóstico de los pacientes (20).

Sistema de estadificación de Rai

El sistema de estadificación de Rai modificado (Tabla 2) define enfermedad de bajo riesgo como pacientes que tienen linfocitosis con células leucémicas en la sangre y / o la médula ósea (células linfoides > 30%). Los pacientes con

Tabla 2. Clasificación Rai modificada (20).

Riesgo	Estadio	Descripción
Bajo	0	Linfocitos aumentados en sangre o médula ósea.
Intermedio	I	Linfocitosis y adenopatía.
	II	Linfocitosis con hepatomegalia o esplenomegalia, con o sin adenopatía
Alto	III	Linfocitosis con anemia (Hb <11 g/dL) con o sin adenopatía u organomegalias
	IV	Linfocitosis con trombocitopenia (<100 x 10 ⁹ /L) con o sin adenopatía u organomegalias

linfocitosis, ganglios agrandados en cualquier sitio y esplenomegalia y/o hepatomegalia se definen como pacientes con enfermedad de riesgo intermedio. La enfermedad de alto riesgo incluye a los pacientes con anemia relacionada con la enfermedad (definida por un nivel de hemoglobina (Hb) menor de 11 g/dL) o trombocitopenia (definida por un recuento de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$) (17, 20).

Sistema de estadificación de Binet

El sistema de estadificación de Binet se basa en el número de áreas afectadas, determinado por la presencia de adenopatías de más de 1 cm de diámetro u organomegalia, y en si hay anemia o trombocitopenia.

Las áreas de compromiso estimadas son:

- a. Cabeza y cuello, el anillo de Waldeyer (que cuenta como un área, en su totalidad).
- b. Axilas (ambas axilas cuentan como un área).
- c. Ingle, incluida la femoral superficial (la afectación de ambas cuenta como un área).
- d. Bazo palpable.
- e. Hígado palpable (clínicamente agrandado).

El sistema de estadificación de Binet define el estadio A como Hb ≥ 10 g/dL y plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ y hasta dos de los anteriores involucrados; estadio B como Hb ≥ 10 g/dL y plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ y organomegalia mayor que la definida para el estadio A (es decir, tres o más áreas de agrandamiento ganglionar u órgano); y el estadio C como Hb de menos de 10 g/dL y/o un recuento de plaquetas de menos de $100 \times 10^9/L$ (5).

Índice Pronóstico Internacional para la LLC

Debido al reciente progreso en el diagnóstico y tratamiento de la LLC, los dos sistemas de estadificación clínica se han vuelto insuficientes para distinguir tres o más subgrupos pronósticos. Además, las últimas tres décadas han generado una plétora de marcadores potenciales que brindan información pronóstica independiente del estadio clínico. La clasificación pronóstica más relevante en la actualidad es el Índice Pronóstico Internacional para la LLC o *CLL International Prognostic Index* (LLC-IPI) (Tablas 4 y 5).

Este índice utiliza una clasificación ponderada de cinco factores de pronóstico independientes: Deleción y/o muta-

ción de TP53, estado mutacional de IGHV, $\beta 2$ -microglobulina sérica, estadio clínico y edad. El LLC-IPI separa cuatro grupos con diferente SG a los 5 años. El inconveniente que presentan estas clasificaciones es haber sido concebidas para la valoración de enfermos tratados únicamente con quimioterapia, sin que se haya demostrado todavía su aplicabilidad clara para los nuevos tratamientos (5, 20).

Evaluación del estado funcional y la comorbilidad

La LLC/LLCP se diagnostica principalmente en adultos mayores, con una mediana de edad de 72 años al diagnóstico, en estos pacientes de edad avanzada la presencia de múltiples comorbilidades es frecuente y se ha demostrado que es un predictor independiente del resultado clínico del tratamiento; por lo que es importante evaluar las comorbilidades, además de la edad del paciente y el estado funcional, antes de la selección del tratamiento.

La Escala de Calificación Acumulativa de Enfermedad (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS), en combinación con el aclaramiento de creatinina (CrCl) se usa en los ensayos clínicos para estratificar a los pacientes según su estado funcional y la presencia o ausencia de comorbilidades.

En función del resultado se diferencian 3 grupos:

- Pacientes frágiles con comorbilidades significativas.
- Pacientes de 65 años o menos pacientes con comorbilidades importantes (CrCl, 70 ml/min).
- Pacientes mayores de 65 años sin comorbilidades significativas.

Es importante conocer el estado funcional del paciente y sus comorbilidades para la correcta elección del tratamiento (21).

TRATAMIENTO

LLC asintomática

En los pacientes con LLC asintomática en estadio temprano (p. Ej., Estadio Rai < 3 , estadio A o B de Binet), el estándar de atención es la observación en lugar del tratamiento inmediato.

Durante el primer año de seguimiento, se harán controles cada 3 meses que consistirán en:

- Historial y exámenes físicos, incluida una palpación cuidadosa de todas las áreas del NL, el bazo y el hígado;

Tabla 3. Clasificación de Binet para el estadije de pacientes con LLC (20).

Estadio	Descripción
A	Una o dos áreas ganglionares afectas
B	Más de tres áreas ganglionares afectas
C	Presencia de anemia (Hb < 10 g/dL) o trombocitopenia ($< 100 \times 10^9/L$)

Tabla 4. Índice pronóstico LLC-IPI (20).

Predictores independientes de SG	Puntuación
Edad > 65 años	1 punto
Estadio clínico > 0	1 punto
del17 p y/o mut TP53	4 puntos
IGHV no mutado	2 puntos
Beta 2 microglobulina $> 3,5$ mg/dl	2 puntos

Tabla 5. Índice pronóstico LLC-IPI (5, 20).

Grupo de Riesgo	Factores de riesgo	SG a 5 años (%)	Indicación terapéutica
Bajo	0-1	93	No tratar
Intermedio	2-3	79	No tratar excepto si la enfermedad es realmente sintomática.
Alto	4-6	64	Tratamiento indicado excepto si la enfermedad es asintomática.
Muy alto	7-10	23	Si se necesita inicio de tratamiento, no estaría indicado el uso de quimioterapia sino más bien agentes novedosos o tratamiento en ensayos clínicos.

- Hemograma completo y recuento diferencial.

Tras el primer año, si el paciente se mantiene asintomático y con enfermedad estable, se pueden espaciar los controles y hacerlos semestrales o anuales (1, 19).

Esta preferencia por la observación está respaldada por varios ensayos aleatorios que han evaluado el tratamiento de la LLC en etapa temprana y en los cuales ninguno de los tratamientos demostró una mejora en la supervivencia general. Todavía no hay ensayos de esta índole en pacientes asintomáticos con terapias dirigidas, así que se mantiene la misma recomendación de no iniciar tratamiento en la fase asintomática (1).

Predecir el tiempo hasta el primer tratamiento: Algunos pacientes con LLC en etapa temprana requieren tratamiento durante los primeros años, mientras que otros permanecen asintomáticos sin tratamiento durante décadas, dada esta variabilidad, ha surgido la necesidad de predecir el tiempo hasta el primer tratamiento, para ello.

La Puntuación Internacional de Pronóstico para la LLC en etapa temprana (IPS-E) utiliza tres variables (IGHV no mutado, linfocitos $> 15 \times 10^9/L$, ganglios linfáticos palpables) para estratificar a los pacientes con LLC en etapa temprana en el momento del diagnóstico en tres grupos de riesgo con diferentes probabilidades de requerir tratamiento a uno y cinco años:

- Riesgo bajo (sin factores de riesgo): <1 por ciento tratado en 1 año; 8 por ciento tratados a los 5 años
- Riesgo intermedio (un factor de riesgo): 3 por ciento tratado en 1 año; 28 por ciento tratados a los 5 años
- Alto riesgo (dos o tres factores de riesgo): El 14 por ciento se trata al cabo de 1 año; 61 por ciento tratados a los 5 años

El IGHV no mutado, la linfocitosis $> 15 \times 10^9/L$ y los ganglios linfáticos palpables se correlacionaron de forma constante e independiente con el tiempo transcurrido hasta el primer tratamiento con una magnitud similar, lo que permite una ponderación igual en la puntuación IPS-E. Por el contrario, la mutación del (17p) y TP53 no pronosticó el tiempo transcurrido hasta el primer tratamiento, aunque son predictores importantes de la respuesta al tratamiento y ayudan a guiar la elección de la terapia una vez indicada (1).

LLCP localizado: Al igual que con los pacientes con LLC asintomática los pacientes con LLCP localizado (una única área

ganglionar), se recomienda observar a estos pacientes hasta que haya signos o síntomas claros de "enfermedad activa" en lugar de ofrecerles terapia sistémica o radioterapia (RT). La radioterapia local (24 a 30 Gy) es una terapia de inducción apropiada para pacientes con enfermedad localizada sintomática (1, 21).

Criterios de inicio de tratamiento

Las directrices IWCLL han indicado definiciones expresas para el inicio del tratamiento. La decisión depende de la demostración de enfermedad activa / sintomática. Las pautas del IWCLL definen enfermedad sintomática o activa (se debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios):

1. Demostración de insuficiencia medular progresiva expresado por el desarrollo o empeoramiento de, anemia y / o trombocitopenia. Los niveles de corte de Hb <10 g / dL o el recuento de plaquetas $<100 \times 10^9/L$ se consideran generalmente como indicación de tratamiento. Sin embargo, debe señalarse que en algunos pacientes los recuentos de plaquetas $<100 \times 10^9/L$ pueden mantenerse sin grandes oscilaciones durante meses o años, por lo que esta situación por sí misma, no siempre requiere una intervención terapéutica.
2. Esplenomegalia extensa progresiva o sintomática (al menos, ≥ 6 cm, palpable debajo del margen costal izquierdo).
3. Adenopatías de gran tamaño (≥ 10 cm de diámetro más largo) o adenopatías progresivas o sintomáticas.
4. Linfocitosis progresiva con un incremento de $\geq 50\%$ del nivel basal, en un período de dos meses, o tiempo de duplicación de linfocitos (TDL) de menos de 6 meses. Los pacientes con recuentos iniciales de linfocitos en sangre $<30 \times 10^9/L$ pueden requerir un período de vigilancia más prolongado para determinar la TDL. Deben excluirse las otras causas de linfocitosis, distintos de la LLC (p. Ej., Infecciones, administración de esteroides).
5. Complicaciones autoinmunes, como anemia o trombocitopenia con respuesta limitada a los corticosteroides.
6. Afectación extraganglionar sintomática o funcional (p. Ej., Piel, riñón, pulmón, columna).
7. Síntomas de la enfermedad según lo definido por cualquiera de los siguientes:

- a. Pérdida de peso involuntaria $\geq 10\%$ en los 6 meses anteriores.
- b. Astenia intensa (estado de ECOG 2 o peor; que implica que el paciente no puede trabajar o no puede realizar las actividades habituales).
- c. Fiebre $\geq 38.0^\circ\text{C}$ durante 2 semanas o más, sobre todo vespertina, sin evidencia de infección.
- d. Sudoración nocturna durante ≥ 1 mes sin evidencia de infección.

La presencia de hipogammaglobulinemia o paraproteiemia monoclonal no se considera en sí misma una base para el establecimiento de un tratamiento. Sin embargo, se aconseja evaluar la evolución de estas anomalías proteicas en los pacientes en tratamiento. Además, los enfermos con LLC pueden tener recuentos de glóbulos blancos marcadamente elevados; sin embargo, la leucostasis es un hallazgo poco frecuente en pacientes con LLC. Por lo tanto, el número absoluto de linfocitos no debe utilizarse como único indicador para el tratamiento. (5, 21).

Crterios de respuesta al tratamiento

La evaluación de la respuesta al tratamiento administrado se debe realizar en cualquier caso, dos meses después de haberlo completado en caso de inmunoterapia; en los enfermos en tratamiento continuo, se recomienda su reevaluación 2 meses después de alcanzar la respuesta máxima en términos de hemoperiféricos. Para el estudio de la respuesta, se evaluarán los criterios clínicos y analíticos. Para definir la respuesta, de forma global nos basamos en las directrices del IWCLL que definen dos grupos de parámetros, el grupo A sobre la carga tumoral y el grupo B sobre el estado del sistema hematopoyético. La obtención de imágenes o el estudio de la médula ósea no se realiza a menos que el paciente esté participando en un ensayo clínico (17, 20).

Los tipos de respuesta se definen a continuación y en la próxima tabla (Tabla 6):

1. *Remisión completa (RC)*, requiere todos los siguientes criterios:
 - a. Linfocitos de sangre periférica $< 4 \times 10^9 / \text{L}$.
 - b. Ausencia de adenopatías significativas por exploración física.
 - c. Ausencia de esplenomegalia ni hepatomegalia mediante exploración física. En los ensayos clínicos, sí que se realiza una tomografía computarizada del cuello, el abdomen, la pelvis y el tórax si previamente presentaba adenopatías el paciente. Los ganglios linfáticos deben tener $< 1,5$ cm de diámetro más largo y bazo menor de 13 cm para considerarlo respuesta completa.
 - d. Ausencia de síntomas constitucionales relacionados con la enfermedad (Síntomas B).
 - e. Los recuentos sanguíneos deben mostrar los siguientes valores:

- i. Neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$.
- ii. Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$.
- iii. Hemoglobina ≥ 11 g/dL (sin transfusiones de glóbulos rojos).

2. *RC con respuesta medular incompleta (RCi)*: En este grupo se incluyen los pacientes que cumplen con todos los criterios para RC pero que presentan anemia, trombocitopenia o neutropenia relacionada con a la toxicidad debida a los tratamientos administrados. Para la definición de esta categoría, se debe realizar la evaluación de la médula ósea y no muestran ningún infiltrado clonal.

3. *Remisión parcial*: Para establecer una remisión parcial, se debe evidenciar la mejora de al menos 2 parámetros del grupo A y 1 parámetro del grupo B, si previamente es anormal. Si solo 1 parámetro de ambos grupos A y B era anormal antes del tratamiento, solo se necesita la mejora del mismo. Se deben registrar los síntomas constitucionales que persisten durante > 1 mes.

- a. Una reducción en la cantidad de linfocitos en sangre al 50% o menos del valor antes de la terapia.
- b. Reducción de la linfadenopatía en comparación con el valor inicial (mediante imágenes en los ensayos clínicos o mediante palpación en la práctica general) según lo definido por:
 - i. Una reducción del tamaño de los ganglios linfáticos en un 50% o más.
 - ii. Ningún aumento de ningún ganglio linfático y ningún nuevo ganglio linfático agrandado (diámetro $\geq 1,5$ cm).
- c. Una regresión $\geq 50\%$ de la extensión del agrandamiento del bazo por debajo del margen costal definido por palpación o normalización en tamaño.
- d. Una regresión de $\geq 50\%$ de la extensión del agrandamiento del hígado por debajo del margen costal definido por palpación o normalización en tamaño.
- e. El hemograma debe mostrar uno de los siguientes resultados:

- i. Recuento de plaquetas $> 100 \times 10^9/\text{L}$ o 50% de mejora con respecto al valor inicial.
- ii. Hb $> 11,0$ g / dl o 50% de mejora con respecto al valor inicial sin transfusiones de glóbulos rojos o soporte de eritropoyetina (17, 20).

4. *Respuesta parcial con linfocitosis*: Deben cumplirse todos los criterios necesarios para determinar una respuesta parcial, pero con presencia de linfocitosis mantenida (este término se usa en los enfermos tratados con inhibidores de BCR) (20).

5. *Enfermedad estable*: Se considerará que los pacientes que no han alcanzado una RC o una remisión parcial, y que no han presentado EP, tienen enfermedad estable (lo que equivale a una falta de respuesta).

Tabla 6. Recomendaciones para la valoración de respuesta tras tratamiento (17, 20).

Tipo de parámetro		Respuesta completa	Respuesta parcial	Enfermedad progresiva	Enfermedad Estable
A	Tamaño ganglionar	Ninguno $\geq 1,5$ cm	Disminución $\geq 50\%$	Aumento $\geq 50\%$	Sin cambios objetivos
	Tamaño hígado/bazo	Bazo < 13 cm Hígado normal	Disminución $\geq 50\%$	Aumento $\geq 50\%$	Sin cambios objetivos
	Síntomas constitucionales	No	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
B	Neutrófilos $\times 10^9/L$	> 1.5	> 1.5 o elevación $> 50\%$	Cualquiera	Cualquiera
	Linfocitos $\times 10^9/L$	Normal	Disminución $> 50\%$	Aumento $> 50\%$	Sin cambios objetivos
	Plaquetas $\times 10^9/L$	≥ 100	≥ 100 o elevación 50%	Descenso $> 50\%$ por LLC	Sin cambios objetivos
	Hemoglobina (g/dl)	> 11	> 11 o elevación 50%	Descenso $\geq 2g/dL$ basal	Sin cambios objetivos
	Examen de MO (linfocitosis)	Celularidad normal sin presencia de linfocitosis B monoclonal ni nódulos linfoides B	Presencia de linfocitosis B monoclonal o nódulos linfoides B o no realizada	Aumento $\geq 50\%$ de cél LLC	Sin cambios objetivos

6. *Enfermedad progresiva*: La enfermedad progresiva (EP) durante o después de la terapia se caracteriza por al menos 1 de los siguientes, en comparación con los valores nadir:

- a. Linfadenopatía. La progresión de la linfadenopatía a menudo se descubre mediante un examen físico y debe registrarse a intervalos regulares. La evolución de la enfermedad ocurre si se observa uno de los siguientes eventos.
 - i. Aparición de cualquier lesión nueva como agrandamiento de los ganglios linfáticos ($\geq 1,5$ cm), esplenomegalia, hepatomegalia u otros infiltrados de órganos. Pueden ocurrir aumentos transitorios del tamaño de los ganglios linfáticos durante el tratamiento con nuevos inhibidores y no deben contarse como EP.
 - ii. Un aumento de $\geq 50\%$ en el diámetro máximo determinado de cualquier sitio anterior ($\geq 1,5$ cm).
- b. Un incremento del tamaño del bazo en $\geq 50\%$ o la aparición de novo de esplenomegalia.
- c. Un aumento en el tamaño del hígado de $\geq 50\%$ de la extensión del agrandamiento del hígado por debajo del margen costal definido por palpación, o la aparición de novo de hepatomegalia.
- d. Un aumento en el número de linfocitos sanguíneos en un 50% o más con al menos $5 \times 10^9 / L$ linfocitos B.
- e. Transformación a una histología más agresiva (síndrome de Richter o transformación de Richter). El diagnóstico debe establecerse mediante biopsia de ganglio linfático u otro tejido.

f. Aparición de citopenia (neutropenia, anemia o trombocitopenia) directamente atribuible a LLC y no relacionada con citopenias autoinmunes.

- i. Durante el tratamiento. Las citopenias pueden ocurrir como un efecto secundario de muchas terapias por lo que las citopenias no se pueden utilizar para definir la progresión de la enfermedad.
- ii. Tras el tratamiento. La progresión de cualquier citopenia (no relacionada con la citopenia autoinmune), documentada por una disminución de los niveles de Hb ≥ 2 g / dl o < 10 g / dl, o por una disminución del recuento de plaquetas $\geq 50\%$ o $< 100 \times 10^9 / l$, que ocurre al menos 3 meses después del tratamiento, define la progresión de la enfermedad, si la biopsia de médula es consistente con la citopenia resultante de una mayor infiltración medular de células LLC clonales y no se considera una toxicidad relacionada con el tratamiento.

7. *Recaída*: Se define por la demostración de progresión de la enfermedad en un paciente que había alcanzado previamente los criterios anteriores de RC o remisión parcial durante ≥ 6 meses.

8. *Enfermedad refractaria*: La enfermedad refractaria se define como el fracaso del tratamiento o como la progresión dentro de los 6 meses desde la última dosis del tratamiento.

Tipos de tratamiento

El tratamiento de pacientes con LLC puede incluir quimioterapia, una combinación de quimioterapia e inmunote-

rapia, o medicamentos que se dirigen a las vías de señalización que promueven el crecimiento y / o supervivencia de las células LLC (por ejemplo, señalización BCR y BCL-2) (7).

Dentro de las opciones de tratamiento destacan los fármacos que se describen:

Quimioterapia: Los fármacos quimioterápicos clásicamente utilizados son los análogos de purina (fludarabina, pentostatina o cladribina) y los agentes alquilantes (incluidos Clorambucilo, Ciclofosfamida o Bendamustina). Los regímenes basados en quimioterapia pueden causar mielosupresión, un aumento del riesgo de infecciones y, en un pequeño subconjunto de pacientes, mielodisplasia o mielodisplasia postratamiento cánceres secundarios, como leucemia mieloide aguda (1, 7, 22).

El fármaco más empleado es el Clorambucilo, que puede administrarse como monoterapia, ajustando la dosis según las cifras analíticas, hasta que el recuento leucocitario se normalice. Actualmente, el Clorambucilo se reserva para pacientes de edad avanzada o con enfermedades asociadas, con frecuencia este fármaco se combina con anticuerpos monoclonales anti-CD20.

Otro agente alquilante, la ciclofosfamida, se usa como opción al Clorambucilo, ya que parece tener una eficacia similar en la LLC y, asociado con los análogos de las purinas, muestra un efecto sumatorio beneficioso (7, 22).

Quimioinmunoterapia: En los últimos años se han introducido diferentes anticuerpos dirigidos contra receptores específicos de linfocitos, que han mostrado una importante actividad antitumoral. El primero en ser utilizado en el marco de LLC fue Alemtuzumab, un anticuerpo humanizado dirigido contra CD52 presente en células T, pero también expresado en células de la LLC. Actualmente en desuso por ocasionar una profunda inmunodepresión.

Diferentes estudios han validado el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 como Rituximab, Obinutuzumab u Ofatumumab en combinación con quimioterapia convencional para el tratamiento de primera línea de pacientes con LLC.

Gracias al estudio del Grupo Alemán de LLC se ha demostrado un gran sinergismo de Rituximab con la Fludarabina y la Ciclofosfamida en la combinación FCR, considerándose el tratamiento de elección de primera línea en los pacientes candidatos a inmuoquimioterapia.

El Rituximab se ha asociado a la producción de síndrome de lisis tumoral en los pacientes que presentan recuentos celulares elevados. En estos casos, se recomienda el ajuste de la dosis durante el primer ciclo y el uso de alopurinol como medida protectora. También puede causar reacciones graves a la infusión, por lo que se recomienda la premedicación con corticoides y antihistamínicos; además de una velocidad de infusión gradual. El Rituximab también se usa con éxito en el tratamiento de la anemia y de la trombocitopenia autoinmunes ligadas a la LLC que no responden a corticoides.

Otra combinación interesante es la Bendamustina junto con Rituximab y tiene buenas tasas de respuesta en el trata-

miento de pacientes sin del (17p) e incluso la combinación Obinutuzumab - Bendamustina tiene mejores resultados.

Obinutuzumab y Ofatumumab son otros anti-CD20 que han sido autorizados para su uso en asociación con Clorambucilo como tratamiento de primera línea para enfermos que no son candidatos a FCR.

El tratamiento con quimioterapia tipo R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina y Prednisona) está restringido para casos de transformación a síndrome de Richter (7, 22).

Inhibidores del receptor del linfocito B: Como se ha explicado anteriormente, la vía del receptor del linfocito B juega un papel clave en la supervivencia de las células de LLC. Hay varias quinasas involucradas en la señalización del receptor de célula B en la LLC, incluyendo tirosina quinasa de Bruton (BTK), fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), la tirosincinasa del bazo (Syk), ZAP70, así como cinasas de la familia Src.

Actualmente tenemos varios medicamentos aprobados para pacientes con LLC que tienen sus dianas en moléculas de BCR, son los inhibidores de BTK e inhibidores de PI3K.

Inhibidores de BTK

- **Ibrutinib:** Es un inhibidor irreversible de BTK que tiene presentación vía oral (420 mg/ día). Ha sido aprobado en los EEUU y Europa para su uso como terapia inicial, como así como en pacientes con enfermedad recidivante; la aprobación de Ibrutinib como terapia inicial se basó en los resultados de un Ensayo aleatorizado que mostró una mejora significativa la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia general en pacientes ≥ 65 años sin del (17p) que fueron tratados indefinidamente con Ibrutinib en comparación con pacientes tratados hasta 48 semanas con Clorambucilo. En España, el fármaco está autorizado para el tratamiento de la LLC en pacientes tratados previamente con otra opción y en aquellos que presentan la delección de 17p/ mutación de TP53, en primera línea como posteriores (7, 22, 24).

La ventaja más importante del tratamiento con Ibrutinib es la baja frecuencia de toxicidad medular causada por el tratamiento. Entre sus efectos secundarios hay que señalar la mayor tendencia al sangrado, el desarrollo de fibrilación auricular, fatiga, diarrea, equimosis, erupción cutánea, artralgia, mialgia, aumento de la presión arterial, especialmente el primer año de tratamiento.

Al inicio del tratamiento con Ibrutinib, las adenopatías se reducen rápidamente, lo que se puede asociar con un aumento concomitante en el recuento absoluto de linfocitos. El aumento en el recuento de linfocitos está relacionado con la inhibición de la señalización del receptor de quimiocinas, que inhibe la migración de células LLC de la sangre a los tejidos linfoides. Este resultado la linfocitosis no debe considerarse un signo de progresión; con el tiempo, la linfocitosis disminuye a medida que la carga tumoral general disminuye con la terapia continua (7).

- **Acalabrutinib:** Es un BTK de segunda generación, irreversible, que presenta una selectividad mayor que Ibrutinib pero con mejor perfil de efectos adversos. Ha sido recientemente aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para tratar en primera línea a pacientes con LLC, solo o en combinación con Obinutuzumab así como en pacientes en recaída o con enfermedad refractaria. La dosis habitual de Acalabrutinib es de 100mg dos veces al día (6, 23, 25).

Inhibidores de PI3K

- **Idelalisib:** Es un fármaco oral que inhibe de forma selectiva la isoforma PI3K δ , que induce apoptosis en los linfocitos B monoclonales de la LLC de manera dependiente de dosis y tiempo. Los efectos secundarios más graves de este medicamento son neutropenia, trombocitopenia, aumento de las transaminasas, diarrea y fiebre. En España, Idelalisib está aprobado en combinación con Rituximab para pacientes que han recibido una o varias líneas de tratamiento previas y no son candidatos a una terapia de inmunoterapia convencional. La dosis habitual es de 150 mg cada 12h por vía oral, hasta progresión o intolerancia.

Al igual que con Ibrutinib, los pacientes que inician el tratamiento con idelalisib pueden experimentar una rápida reducción de la linfadenopatía que se asocia con linfocitosis, que no debe considerarse como un signo de progresión de la enfermedad (7, 22, 26).

- **Duvelisib:** Es un inhibidor de PI3K aprobado para pacientes con LLC en recaída o con resistencia al tratamiento tras al menos dos terapias previas. Es una molécula dual que inhibe PI3K en dos sitios de unión simultáneamente. Los efectos adversos más comunes en el tratamiento con Duvelisib son neutropenia, aumento de ALT, aumento de AST, anemia, trombocitopenia, diarrea y neumonía (6, 27).

Inhibidores de BCL-2: La proteína BCL-2 regula la apoptosis y es parte de la vía de señalización de P53. Esta proteína aumenta en algunos pacientes y se asocia con una mayor resistencia a los fármacos con una supervivencia tumoral superior.

- **Venetoclax:** Es una molécula pequeña que funciona como un mimético de BH3 para inhibir BCL-2. Este fármaco es muy potente para inducir la apoptosis en las células de LLC. Venetoclax está indicado en pacientes con enfermedad en recaída y / o refractarios o en pacientes con enfermedad recidivante y del (17p). Los estudios en curso han demostrado que Venetoclax se puede combinar de forma segura con rituximab u Obinutuzumab.

Las toxicidades del Venetoclax incluyen alteraciones gastrointestinales, neutropenia y síndrome de lisis tumoral que se caracteriza por hiperpotasemia, hiperuricemia y / o azotemia; es el resultado de la rápida destrucción de las células cancerosas y la liberación de su contenido celular en la sangre. El síndrome de lisis tumoral ocurre típicamente cuando se inicia la terapia con Venetoclax o cuando se aumenta la dosis. Por lo tanto, los pacientes comienzan con Venetoclax con una dosis diaria baja, que se aumenta cada semana durante 5 semanas para mitigar

el riesgo de desarrollo del síndrome de lisis tumoral (7, 22, 28).

Otras opciones de tratamiento

Existen más opciones de tratamiento, actualmente en uso, que se basan en la combinación de algunos de estos fármacos explicados anteriormente como son las combinaciones basadas en un anticuerpo monoclonal anti-CD20 como Rituximab o más preferible Obinutuzumab que han demostrado buenos resultados en términos de SLP cuando se unen con inhibidores de BTK como Ibrutinib y Acalabrutinib, también en combinación con inhibidores de BCL-2 como Venetoclax (7).

Tratamiento de primera línea

No existe un régimen de tratamiento de primera línea estándar único acordado para todos los pacientes con LLC sintomática o avanzada. Hay varias opciones de tratamiento inicial. Si bien las tasas de supervivencia general con los diferentes regímenes pueden ser similares, difieren en sus tasas de remisión completa, tiempo hasta la progresión y toxicidades asociadas. Se elige entre estas terapias en función de las características del paciente y del tumor y los objetivos de la terapia.

Se recomienda reevaluar el estado de la mutación TP53 y del (17p) por FISH, y el estado de la mutación IGHV si no se ha realizado previamente (importante para la selección del tratamiento inicial cuando se considera la quimioinmunoterapia) antes de comenzar el tratamiento (1).

Pacientes con del (17p) y/o mutación de TP53: Estos pacientes con mutación de TP53 no son candidatos a recibir inmunoterapia, dado que esta mutación les hace resistentes a la quimioterapia convencional. En estos pacientes se usan inhibidores de BTK o de BCL-2 solos o en combinación con anticuerpos monoclonales anti-CD20; así los tratamientos recomendados en serían: Ibrutinib, Obinutuzumab + Venetoclax o Rituximab + Idelalisib (6, 20 - 22).

Pacientes sin del (17p) y/o mutación de TP53: En estos pacientes se debe evaluar el estado mutacional de las IGHV para elegir el tratamiento más recomendable para el paciente.

- **IGHV mutada, ausencia de del(11q):** En estos pacientes el tratamiento se elige en función del estado funcional del paciente, la edad y las comorbilidades.
 - Paciente sin comorbilidades, con buen estado funcional (FIT):
 - » Menor de 65 años: Se puede usar quimioinmunoterapia convencional con el esquema RFC o Ibrutinib.
 - » Mayor de 65 años: En estos pacientes estaría indicado la combinación de Rituximab + Bendamustina (RB), Ibrutinib o Venetoclax + Obinutuzumab.
 - En pacientes con comorbilidades y/o un pobre estado funcional (UNFIT): Estos pacientes no son candidatos a recibir inmunoterapia convencional por es-

tado general y/o comorbilidades. En estos pacientes, se investigará la presencia y el tipo de tratamientos concurrentes, así como la preferencia del tratamiento versus el tratamiento de tiempo limitado. Como opciones terapéuticas válidas para este grupo de pacientes se encuentran: Ibrutinib, Acalabrutinib, Obinutuzumab-Clorambucilo, Venetoclax + Obinutuzumab o Ibrutinib + Obinutuzumab (6, 20, 21).

IGHV no mutada, presencia de del(11q)

- **Pacientes FIT:** En estos pacientes están indicados los inhibidores de BTK, Ibrutinib o Acalabrutinib como primera opción. En algunos pacientes se puede considerar el uso de inmunoterapia convencional con RFC en menores de 65 años y con Rituximab - Bendamustina para los mayores de 65 años, si se opta por un tratamiento por tiempo limitado.
- **Pacientes UNFIT:** Se recomienda tratamiento con Ibrutinib, Acalabrutinib, Obinutuzumab-Clorambucilo o Ibrutinib + Obinutuzumab o Venetoclax + Obinotuzumab (6, 20, 21).

Tratamiento de la enfermedad en recaída o refractaria (R/R)

La detección de la presencia de enfermedad tras haber recibido tratamiento previo, no es motivo suficiente para el inicio de un tratamiento de rescate, sino que, debe demostrarse la existencia enfermedad en actividad. Por tanto, debe cumplir los mismos criterios de inicio de tratamiento que para el tratamiento de primera línea.

La elección del tratamiento de segunda línea va a depender de las siguientes consideraciones:

- Tratamiento previo recibido.
- Presencia de comorbilidades (cardiopatía, insuficiencia renal).
- Tratamientos concomitantes que reciba el paciente.

Como regla general, la terapia de primera línea puede repetirse, si la duración de la primera remisión supera los 36 meses. La elección es completamente diferente en la LLC refractaria al tratamiento (definida por una recaída temprana dentro de los 6 meses posteriores al último tratamiento) y similar a los casos con una aberración cromosómica del (17p). En principio, el régimen inicial debe cambiarse ya que la segunda remisión tiende a ser más corta y ahora hay un régimen de segunda línea muy potente disponible (17).

Pacientes R/R a inmunoterapia: En pacientes que han recaído tras administración de inmunoterapia, se prefiere como primera opción Ibrutinib, otras opciones aptas para este grupo de pacientes son las combinaciones de Rituximab con Venetoclax o con Ibrutinib, o tratamiento en monoterapia con Acalabrutinib, Venetoclax o Duvelisib.

Pacientes R/R o intolerantes a Ibrutinib: En los pacientes recaídos tras tratamiento de primera línea se prefiere tratamiento con Venetoclax, Idelalisib, Duvelisib. No estaría contraindicado el uso de Acalabrutinib ya que en los estudios ha demostrado ser eficaz a pesar de la falta de respuesta a Ibrutinib.

Pacientes Recaídos tras R-Venetoclax: En los pacientes recaídos tras tratamiento con Venetoclax, se elige como primera opción el tratamiento con Ibrutinib, como segunda opción la combinación Rituximab - Idelalisib (13, 17, 20).

Tratamiento con intención curativa

Actualmente, solo se puede considerar el trasplante alogénico de células hematopoyéticas como tratamiento potencialmente curativo, pero también se asocia con una morbilidad y mortalidad considerables. Durante las últimas décadas, el número de pacientes remitidos para trasplante se ha reducido significativamente, gracias al desarrollo de terapias que cronifican la enfermedad, como los inhibidores del receptor de célula B y los inhibidores de BCL-2.

Tabla 7. Tratamiento recomendado para pacientes con LLC sintomática (13).

Situación clínica	TP53 mutado	IGHV	Comorbilidades	Edad (años)	Tratamiento
Primera línea	Ausente	LLC-M	Ausente	< 65-70	RFC o I
				> 65-70	RB, I o VO
	Presente	LLC-U	Presente	Irrelevante	VO, IO, I, A, ClbO
				Ausente	I o A
				Presente	I, A, VO, IO
Presente	Irrelevante	Irrelevante	Irrelevante	I, VO, idelalisib+R	
Recaída	Irrelevante	Irrelevante	Irrelevante	Irrelevante	I, VR, A, V o D
	Presente	Irrelevante	Ausente	< 65-70	AlotPH
Enfermedad transformada	Irrelevante	Irrelevante	Ausente	< 65-70	RCHOP seguido de AlotPH

Rfc: Udarabina + Ciclofosfamida + Rituximab; Rb: Bendamustina + Rituximab; V: Venetoclax; Vr: Venetoclax + Rituximab; Vo: Venetoclax + Obinutuzumab; I: Ibrutinib; Io: Ibrutinib + Obinutuzumab; A: Acalabrutinib; ClbO: Clorambucilo + Obinutuzumab; R: Rituximab; D: Duvelisib; AlotPH: Trasplante Alogénico de Células Hematopoyéticas; R-CHOP, Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona.

El ALoTPH debe recomendarse a pacientes jóvenes en los que falla el tratamiento con inhibidores de BCR / BCL2, particularmente en aquellos con aberraciones TP53, o en el caso de transformación de Richter (13, 21). En la siguiente tabla (Tabla 7), se resumen las opciones terapéuticas más indicadas en cada tipo de paciente en función de situación clínica, estado mutacional de TP53 y de IGHV; edad del paciente y comorbilidades.

Perspectivas de futuro

Actualmente se están aplicando varios enfoques terapéuticos nuevos al tratamiento de la LLC, incluidos nuevos regímenes de combinación y moléculas novedosas basadas en el conocimiento en evolución sobre la patogenia de la LLC.

Nuevas estrategias de combinación

Ibrutinib más inmunokuimioterapia. Hay diferentes ensayos en curso que combinan Ibrutinib con inmunokuimioterapia.

El tratamiento combinado Ibrutinib con RFC (iRFC) consigue remisiones profundas y duraderas en pacientes más jóvenes con LLC. Los pacientes se tratan inicialmente con Ibrutinib durante 1 semana para movilizar las células de LLC de los ganglios linfáticos hacia la sangre, y a continuación reciben 6 meses de iRFC seguido de 2 años de Ibrutinib mantenimiento.

Existe otro estudio que reduce el tiempo de inmunokuimioterapia a tres ciclos de iRFC y si se consigue buena respuesta, reciben Ibrutinib con Obinutuzumab (iG) para los ciclos 4 a 6, finalizan con 6 meses de Ibrutinib en monoterapia. Este ensayo incluye sólo pacientes con IGVH mutado y sin mutación del (17p) o TP53 (13, 29).

Ibrutinib más Venetoclax. El tratamiento previo de las células de LLC con Ibrutinib aumenta su dependencia de BCL-2, mejorando así la apoptosis en respuesta al Venetoclax. Los 2 medicamentos tienen diferentes mecanismos de acción y perfiles de toxicidad, y se complementan entre sí con respecto a su actividad; Ibrutinib es particularmente eficaz para eliminar la enfermedad ganglionar mientras que Venetoclax lo es más sobre la linfocitosis. Además, el Venetoclax puede inducir la negatividad de la EMR, por lo que el tratamiento combinado con Ibrutinib y Venetoclax, parece muy prometedor.

Otra estrategia para lograr remisiones aún más profundas es la terapia triple con Ibrutinib, Venetoclax y Obinutuzumab, actualmente está en fase de ensayo (13, 30).

Nuevos anticuerpos monoclonales

Ublituximab (TG-1101) es un anti-monoclonal quimérico tipo I Anticuerpo CD20. Se dirige a un epítipo único en el antígeno CD20 y presenta mayor afinidad por FcγRIIIa y consigue mejores respuestas que Rituximab.

Un estudio de fase II que combina Ublituximab con Ibrutinib demostró una impresionante tasa de respuestas completas del 90% en pacientes con LLC R/R, un número signifi-

cativo de los cuales tenían enfermedad de alto riesgo. Actualmente se está comparando la combinación Ublituximab-Ibrutinib contra la monoterapia con Ibrutinib en pacientes de alto riesgo en R/R (13, 31).

BI 836826 es un anticuerpo anti-CD37 monoclonal quimérico. Está actualmente en evaluación en combinación con Ibrutinib en pacientes con LLC R / R.

Otlertuzumab (TRU-016) es un homodímero completamente humanizado que consta de una sola cadena derivada de fragmentos variables anticuerpos específicos para CD37 que están vinculados a dominios constantes de inmunoglobulina. Su unión a CD37 conduce a la inducción de apoptosis a través de la regulación positiva de BIM. Un estudio de fase Ib en curso (NCT01644253) está evaluando la eficacia y seguridad de Otlertuzumab en combinación con Rituximab, Obinutuzumab, Ibrutinib o Idelalisib-Rituximab (13).

Nuevos inhibidores de BTK

Zanubrutinib (BGB-3111) es un inhibidor de BTK irreversible que se une covalentemente y que es más selectivo que Ibrutinib. Los datos preliminares de los ensayos de fase I sugieren que Zanubrutinib tiene un perfil de seguridad y actividad clínica favorables, solo o en combinación con Obinutuzumab, en pacientes con Síndromes Linfoproliferativos B, incluida la LLC.

Tirabrutinib (ONO / GS-4059) es otro inhibidor irreversible de BTK que es más selectivo que Ibrutinib. Dos nuevos estudios de fase II realizados en pacientes con LLC R / R evaluarán la seguridad y eficacia del Tirabrutinib combinado con Idelalisib o Entospletinib, con o sin Obinutuzumab.

Vecabrutinib (SNS-062) se une a BTK de forma no covalente y lo inhibe independientemente de la presencia de la mutación de C481S. Este fármaco muestra potencial para tratar pacientes resistentes a Ibrutinib con la mutación C481S de BTK, aunque no se esperaría que superara la resistencia debido a la activación de mutaciones en PLCγ2.

Fenebrutinib (GDC-0853) es el más selectivo de todos los inhibidores de BTK, se une a BTK de una manera no covalente reversible independientemente de la presencia de sustitución de C481S (13).

Nuevos inhibidores de PI3K

Umbralisib (TGR-1202) es un inhibidor dual altamente selectivo de PI3Kδ y caseína quinasa-1ε (CK-1ε). Tiene actividad inhibidora sobre las células T reguladoras y es menos hepatotóxico en comparación con otros inhibidores de PI3K.

Acalisib (GS-9820) y *parsaclisib (INCB050465)* son los inhibidores más selectivos de la isoforma p110δ. Se probó el Acalisib en un ensayo de fase Ib en pacientes con neoplasias linfoides R / R con una mediana de Supervivencia Libre de Progresión de 16,6 meses con un perfil de seguridad similar al de otros inhibidores de PI3K.

Copanlisib es un inhibidor de PI3K pan-clase I muy potente con una ligera preferencia por las isoformas p110α y

p110d y se ha recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento de Linfoma Folicular. En un estudio de fase II, Copanlisib ha demostrado también eficacia en la LLC.

Bimiralisib (PQR309) es un inhibidor dual de pan-PI3K / mTOR con preferencia por la isoforma p110a. A diferencia de la mayoría de los inhibidores de PI3K y mTOR, es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (13).

Inhibidores de SYK

Entospletinib (GS-9973) es un inhibidor de SYK selectivo y biodisponible por vía oral. Similar a las otras clases de fármacos que inhiben la señalización BCR, entospletinib interrumpe la interacción microambiental y causa la redistribución de células de LLC que se manifiesta clínicamente como reducción de los ganglios linfáticos con linfocitosis transitoria asociada. Existen diferentes estudios en curso sobre el uso de Entospletinib en monoterapia y en combinación con Idelalisib y con Obinutuzumab.

Cerdulatinib (PRT062070) es un inhibidor dual de SYK y JAK1/3 y se ha demostrado que inhibe las células inducidas por BCR e IL4. Un estudio de fase IIa en curso evalúa la eficacia y tolerabilidad de Cerdulatinib en pacientes con neoplasias malignas de células B R/R, incluida la LLC.

TAK-659 es un inhibidor dual SYK y FLT3 que sinergiza con Ibrutinib contra las células de LLC in vitro. Está en curso un ensayo de fase I de TAK-659 en pacientes con neoplasias malignas avanzadas, que incluyen LLC (13, 32).

Inhibidores de MCL-1

MCL-1 se sobreexpresa constitutivamente en LLC y está relacionado a la inhibición de la apoptosis y peores resultados de los pacientes. La resistencia al Venetoclax también es impulsada en gran medida por MCL-1, por lo tanto esta proteína antiapoptótica es un objetivo prometedor en la LLC. Los inhibidores de la señalización de BCR tienden a disminuir los niveles de MCL-1 en las células de LLC, lo que proporciona una justificación para el uso simultáneo con Venetoclax (13).

Fármacos inmunomoduladores

Los pacientes con LLC desarrollan inmunodeficiencia progresiva, en parte debido a la capacidad de las células leucémicas para inducir la inmunosupresión como estrategia para evadir el control inmunológico. Dos clases principales de medicamentos pueden mejorar las respuestas inmunitarias contra las células de LLC: Análogos de talidomida, también conocidos como IMiD, y PD-1 inhibidores de puntos de control.

Lenalidomida: La lenalidomida es el IMiD más estudiado en LLC. Su objetivo principal es la proteína cereblon que, como parte de un complejo E3-ubiquitina ligasa, es capaz de inducir la degradación de varias proteínas objetivo. Al estimular este proceso, la lenalidomida causa una multitud de efectos: Regulación positiva de ligandos y receptores en las células de LLC y reconocimiento inmunológico mejorado; activación de células T y NK; aumento de inmunoglo-

bulinas; regulación a la baja de ligandos inhibidores en células T y LLC; cambios en el microambiente que reducen el apoyo a las células LLC.

Lenalidomida mostró resultados alentadores en el tratamiento de pacientes con LLC de alto riesgo, incluidos los portadores de un del (17p) .119 En el 58% de los pacientes con LLC, la lenalidomida provoca una reacción denominada de exacerbación tumoral, que provoca una sensación de calor y ardor en los ganglios linfáticos. Este fenómeno se observa con mucha menos frecuencia en otras neoplasias.

Un enfoque prometedor parecía el uso de lenalidomida como terapia de mantenimiento en la LLC de alto riesgo. Si bien este enfoque puede prolongar sustancialmente la supervivencia libre de progresión, conlleva el riesgo de transformación a leucemia linfoblástica aguda y, por lo tanto, no puede recomendarse (13, 17).

Inhibidores de puntos de control inmunitario PD-1 (Pembrolizumab): Las células T de pacientes con LLC tienen una expresión elevada de la receptor de punto de control inmune PD-1 y puede exhibir un pseudofenotipo de agotamiento, con lo que es una forma novedosa de inhibir la vigilancia inmunitaria de la LLC. En los ensayos realizados no se ha encontrado eficacia en los pacientes con LLC pero sí en aquellos con Transformación de Richter (13,17).

Inmunoterapia de base celular

Una opción de tratamiento prometedora es la inmunoterapia celular y especialmente el uso de células T del receptor de antígeno quimérico (CAR) que se modifican genéticamente para apuntar a antígenos específicos en células malignas. El objetivo en el que más se enfoca es CD19, ya que se expresa sólo en el linaje B. Las células CTL019 son células T autólogas que están diseñadas para expresar un CAR que se dirige a CD19 que tiene un dominio de activación intracelular de la cadena CD3-zeta y un dominio coestimulador de CD137.

Las células CTL019 fueron aprobadas recientemente por la FDA con el nombre de Tisagenlecleucel para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda B y de linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractarios y, por lo tanto, se convirtieron en la primera terapia génica aprobada. Actualmente se están realizando múltiples ensayos con tisagenlecleucel en la LLC.

Otro tipo de células CAR denominadas JCAR014 y JCAR017 se están estudiando en este momento, estas células JCAR014 fueron altamente efectivas en LLC R / R de alto riesgo pacientes que experimentan progresión mientras reciben Ibrutinib.

Uno de los efectos adversos más importantes de la terapia con células CAR es el síndrome de liberación de citocinas potencialmente mortal; suele ir acompañado de un síndrome de activación de macrófagos que representa un estado hiperinflamatorio con hemofagocitosis y niveles muy altos de ferritina y proteína C reactiva. Las estrategias de manejo para estos síndromes incluyen apoyo cuidadoso y terapia inmunosupresora con anticuerpo anti-IL6 y / o corticosteroides para casos más graves (13, 33, 34).

Tratamiento de soporte y de las complicaciones

Los pacientes con LLC comúnmente desarrollan complicaciones asociadas con una disfunción inmune intrínseca que resulta en inmunodeficiencia y trastornos autoinmunes. Las complicaciones relacionadas con la enfermedad más comunes son infección, anemia y trombocitopenia (1).

Infecciones

Defectos inmunitarios y espectro de infecciones: Los pacientes con LLC tienen respuestas inmunitarias anormales mediadas por inmunidad celular y humoral debido a defectos cuantitativos y cualitativos en las células efectoras inmunitarias. Estos defectos pueden deberse al proceso de la enfermedad subyacente o al tratamiento utilizado.

Riesgo infeccioso en función del tratamiento recibido

Pacientes sin tratamiento: Los pacientes sin tratamiento previo tienen un mayor riesgo de infecciones bacterianas causadas por patógenos comunes, como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Son frecuentes las infecciones bacterianas recurrentes de origen mucoso (vías respiratorias, vías urinarias).

Análogos de purinas: Además de las infecciones bacterianas comunes, las infecciones oportunistas causadas por organismos como *Listeria*, micobacterias, *Nocardia*, *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis* y herpesvirus (virus del herpes simple [VHS], virus varicela-zoster [VZV] y citomegalovirus [CMV]) son más frecuentes en estos pacientes.

Anti CD20: El Rituximab se ha asociado con la reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes positivos para HbsAg (antígeno de superficie) o anti-Hbc (anticuerpo del core). Esto también ocurre con otros anti-CD20.

Ibrutinib: Este agente causa hipogammaglobulinemia e inhibición de la señalización de las células B. En los informes iniciales de los ensayos, las infecciones del tracto respiratorio superior eran las más frecuentes. Otras infecciones menos comunes incluyen sinusitis, celulitis e infecciones del tracto urinario. En algunos casos se han detectado infecciones por *Aspergillus*, llegando a producir infección fúngica invasiva. Los factores de riesgo de infecciones fúngicas invasivas entre los pacientes que recibieron Ibrutinib incluyeron recibir ≥ 3 regímenes antitumorales previos y recibir glucocorticoides en cualquier momento durante el curso de Ibrutinib.

Venetoclax: Este agente afecta la función inmunológica, provocando el agotamiento de las células dendríticas y la reducción de la producción de interferón alfa, así como la reducción del recuento absoluto de linfocitos. Los pacientes tenían infecciones del tracto respiratorio superior y neumonía con mayor frecuencia. Las infecciones oportunistas incluyeron aspergilosis invasiva, infección por *Pneumocystis*, candidiasis oral / esofágica, toxoplasmosis ocular, nocardiosis, faringitis por herpes y herpes zoster multidermatomal.

Idelalisib: Este agente puede alterar la función de las células T reguladoras CD4 + y reducir la producción de quimioci-

nas. La mayoría de los eventos adversos fueron infecciones, incluidas sepsis y neumonía. En particular, se observó un aumento en los casos de neumonía por *Pneumocystis* e infección por CMV tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes tratados previamente inscritos en tres ensayos clínicos de idelalisib usado en combinación con otros agentes (35, 36).

Prevención: Dada la alta tasa de infección y la morbilidad y mortalidad asociadas entre los pacientes con LLC, se han hecho intentos para disminuir la tasa de infección mediante el uso de vacunas, inmunoglobulina intravenosa, antimicrobianos profilácticos y factores de crecimiento mielóide.

Indicación de profilaxis antiinfecciosa. La profilaxis antiinfecciosa está indicada en las siguientes situaciones:

- Para pacientes que reciben análogos de purina y / o alemtuzumab, y en el período posterior, se recomienda la siguiente profilaxis:
 - Virus del herpes (aciclovir).
 - PCP (sulfametoxazol / trimetoprima)
- Se debe prestar especial atención en pacientes que reciben Alemtuzumab dado que favorece la reactivación del CMV. Aunque no existe una posición común en la literatura, la mayoría de los informes recomiendan que se prescriba ganciclovir profiláctico si hay viremia. Los niveles de carga viral deben controlarse cada pocas semanas.
- Para los pacientes que reciben anticuerpos anti-CD20 o inhibidores del receptor de célula B y son positivos para el VHB, el VHC debe consensuarse con el especialista en patología digestiva o con infectólogos el inicio de la profilaxis antiviral, que debe recibirse al menos un mes antes del inicio del tratamiento antileucémico (37).

Vacunación: En general, se recomienda que las vacunaciones de rutina se realicen antes de iniciar el tratamiento, si es posible. Las vacunas conjugadas han demostrado ser altamente inmunogénicas y, cuando estén disponibles, se prefieren en pacientes con LLC. Las vacunas vivas están contraindicadas en pacientes con LLC porque se han comunicado complicaciones graves e incluso fatales (17). Las recomendaciones de vacunación son las siguientes:

- Vacunación anual contra la influenza. Se debe tener en cuenta el hecho de que la recuperación del sistema de células B después de la terapia con anticuerpos anti CD20 dura aproximadamente 9 meses, por lo que la respuesta a la vacunación en este período es inadecuada.
- Vacuna antineumocócica cada 5 años (37).

Administración de Inmunoglobulinas: La hipogammaglobulinemia definida por niveles séricos bajos de IgG e IgA con niveles de IgM variable es una complicación bien reconocida asociada con la LLC. Está demostrado que el uso profiláctico de inmunoglobulinas intravenosas disminuye la tasa de infecciones bacterianas y prolonga el tiempo hasta la primera infección, pero no produce diferencias en la supervivencia. Por lo tanto, el uso de inmunoglobulina

intravenosa no puede recomendarse de manera rutinaria, sino que debe reservarse para situaciones individuales de hipogammaglobulinemia e infecciones de repetición (17).

Anemia

La anemia es una complicación común de la LLC avanzada y, a menudo, es multifactorial. Las causas de anemia en pacientes con LLC incluyen:

- Pérdida de sangre gastrointestinal secundaria al uso de corticosteroides, trombocitopenia, mucositis o coagulopatía
- Hiperesplenismo
- Supresión medular secundaria al uso de quimioterapia.
- Infiltración de la médula ósea por enfermedad avanzada
- Anemia hemolítica.
- Aplasia pura de glóbulos rojos.

El estudio inicial de un paciente con LLC que desarrolla anemia debe incluir un hemograma completo con índices de glóbulos rojos, recuento de glóbulos blancos con diferencial, recuento de plaquetas, recuento de reticulocitos, prueba de antiglobulina directa (DAT), bilirrubina sérica, lactato deshidrogenasa (LDH), haptoglobina y una valoración del frotis de sangre periférica. Es posible que se requieran estudios adicionales, incluidos estudios de hierro, hemosiderina en orina o aspiración de médula ósea y biopsia para una evaluación adicional.

Anemia hemolítica autoinmune (AHAI): Hasta el 30% de los pacientes con LLC pueden desarrollar AHAI durante el curso de su enfermedad sin relación con la modalidad de tratamiento. Los autoanticuerpos que causan AHAI pueden ser producidos por células B no malignas o, con menos frecuencia, por el propio clon de LLC.

El diagnóstico de AHAI se realiza en un paciente con una caída aislada de la hemoglobina y una prueba de antiglobulina directa positiva (Coombs), hiperbilirrubinemia indirecta, reticulocitosis, haptoglobina reducida y elevación de la LDH sérica (35).

Para el manejo de este tipo de anemia, como primera opción terapéutica disponemos de los glucocorticoides a dosis de 1 mg/kg/día. Las opciones de tratamiento de segunda línea para AHAI incluyen rituximab, esplenectomía, inmunoglobulinas intravenosas y / o terapia inmunosupresora con agentes como ciclosporina A, azatioprina, ciclofosfamida en dosis bajas o alemtuzumab.

La refractariedad de las citopenias autoinmunes a la terapia es una indicación para el tratamiento dirigido a la LLC subyacente. En este sentido, los sistemas de estadificación de Binet o Rai no distinguen entre PTI / AHAI o infiltración de médula ósea como causa de anemia o trombocitopenia que da como resultado la clasificación de un paciente en estadio C o enfermedad de alto riesgo (17).

Aplasia eritrocitaria: La aplasia pura de células rojas (APCR) se caracteriza por la desaparición de los precursores eritrocitarios de la médula ósea y una profunda reducción del

recuento absoluto de reticulocitos. Es una complicación poco frecuente de la LLC.

El diagnóstico de la APCR se basa en una evaluación de un frotis de sangre periférica y una aspiración y biopsia de médula ósea. Antes de atribuir la APCR a un fenómeno autoinmune, el paciente debe ser evaluado para detectar infecciones virales que incluyen citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y parvovirus.

La terapia de los pacientes con APCR incluye el uso prudente de transfusiones de hematíes e inmunosupresores, como ciclosporina y glucocorticoides. La mayoría de los pacientes con LLC y APCR tendrán una respuesta completa al tratamiento con ciclosporina oral a dosis de 10 a 14 mg / kg por día en dos dosis divididas. Los pacientes que no consiguen respuesta, se pueden beneficiar de tratamiento de segunda línea Rituximab (35).

Anemia inducida por quimioterapia: La incidencia de anemia inducida por quimioterapia en pacientes con LLC depende del régimen de quimioterapia utilizado. El tratamiento de la anemia sintomática por mielosupresión inducida por quimioterapia incluye la transfusión de concentrado de hematíes y / o la administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AAEs) como Eritropoyetina o Darbepoyetina recombinantes.

Los AEEs rara vez se utilizan en la LLC. La decisión de utilizarlos debe tener en cuenta el grado de anemia, la respuesta al tratamiento y el riesgo de tromboembolismo. Dado que los AEEs pueden aumentar los niveles de hemoglobina y disminuir las necesidades de transfusión, aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso. Los AEEs están reservados para pacientes con anemia persistente con un nivel de hemoglobina de 10 g / dl o menos. El ESA debe suspenderse si no hay mejoría en la anemia y / o los requisitos de transfusión dentro de las seis a ocho semanas (35).

Trombocitopenia

La trombocitopenia puede ocurrir en cualquier momento del curso de la enfermedad de LLC. Si está presente en el momento del diagnóstico, suele ser leve. Un recuento de plaquetas por debajo de $50 \times 10^9/L$ generalmente ocurre solo al final de la enfermedad.

Las causas de trombocitopenia en pacientes con LLC incluyen:

- Supresión de la producción de plaquetas en presencia de una gran carga tumoral.
- Destrucción autoinmune
- Hiperesplenismo
- Infección (en particular, sepsis y coagulación intravascular diseminada asociada)
- Quimioterapia

Al igual que en la evaluación de la anemia, la de la trombocitopenia en un paciente con LLC debe incluir un hemograma completo y un examen del frotis periférico. El

frotis periférico debe analizarse para una estimación del número de plaquetas, la morfología, la presencia o ausencia de aglutinación plaquetaria, así como la evaluación de los cambios asociados en los glóbulos blancos y rojos. En pacientes con infecciones o fiebre, se deben controlar los parámetros de coagulación. Un aspirado y una biopsia de médula ósea pueden ayudar a determinar la causa subyacente en casos difíciles.

Enfermedad avanzada: Los pacientes con trombocitopenia debido a una enfermedad avanzada suelen demostrar una infiltración extensa de la médula ósea. La trombocitopenia debida a una gran carga tumoral suele mejorar con la quimioterapia.

Trombocitopenia inmunitaria (PTI): La PTI clínicamente significativa se desarrolla en el 2 al 5 por ciento de los pacientes con LLC y hasta un tercio de los casos tendrán anemia hemolítica autoinmune concurrente, cuya combinación se conoce como Síndrome de Evans. El diagnóstico de PTI se sugiere por una caída rápida e inexplicable de las plaquetas en ausencia de insuficiencia de la médula ósea o hiperesplenismo.

El tratamiento de la PTI en el contexto de la LLC es similar al de los pacientes con PTI que no tienen LLC. Aproximadamente el 50% de los pacientes responderán a la terapia inicial con glucocorticoides. Algunos pacientes con PTI que no responden a los glucocorticoides pueden beneficiarse de rituximab, agentes inmunosupresores (p. ej., micofenolato) o análogos de trombopoyetina (17, 35). Como se ha indicado anteriormente, la no respuesta al tratamiento de las citopenias autoinmunes se consideran criterio de inicio de tratamiento dirigido de la LLC.

Hiperesplenismo: El hiperesplenismo se refiere al secuestro de plaquetas en un bazo agrandado. La mayoría de los pacientes con hiperesplenismo tendrán una mejora en su recuento de plaquetas y una disminución en sus necesidades de transfusión de plaquetas después de la esplenectomía, tengan o no un agrandamiento esplénico clínicamente. Idealmente, dos o tres semanas antes de la esplenectomía, los pacientes deben vacunarse contra neumococo, Haemophilus influenzae B y meningococo (35).

CONCLUSIONES

- La LLC es un síndrome linfoproliferativo B, que se caracteriza por linfocitosis B monoclonal de linfocitos de tamaño pequeño con núcleo de aspecto maduro y con la presencia de adenopatías.
- Para el diagnóstico es imprescindible la demostración de monoclonalidad de los linfocitos B mediante el inmunofenotipado de la sangre periférica. El inmunofenotipo diagnóstico de la enfermedad sería: IgS de débil intensidad, CD5+, CD19+, CD20+, CD22 +/-, CD23+, FMC7-, CD79b-.
- Es importante realizar un correcto diagnóstico diferencial con otros síndromes linfoproliferativos, así como con causas reactivas de linfocitosis.
- El estudio del estado mutacional de TP53 y de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas ha demostrado tener valor pronóstico de la enfermedad. Además son unos paráme-

tros indispensables a la hora de elegir el tratamiento adecuado para cada tipo de paciente.

- El curso de la enfermedad suele ser estable; la indicación de inicio de tratamiento en los pacientes con LLC, está determinada por la sintomatología clínica del paciente y no tanto por los hallazgos analíticos.
- El tratamiento de la enfermedad ha ido cambiando en la última década, gracias al desarrollo de inhibidores de BTK como Ibrutinub y a inhibidores de BCL-2 como Venetoclax. La mayoría de los pacientes van a recibir este tipo de tratamientos orales, que presentan un perfil de efectos adversos tolerables, lo que supone una mejora de la calidad de vida de los paciente que precisan tratamiento.
- Actualmente se están estudiando nuevas dianas terapéuticas para el desarrollo de fármacos contra la LLC, con resultados esperanzadores.
- En algunos pacientes, la enfermedad puede tener un curso agresivo con transformación a un linfoma agresivo (Síndrome de Richter); en estos pacientes está indicado el tratamiento con inmunoterapia seguido de AloTPH como única opción curativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rai K, Stilgenbauer S. Overview of the treatment of chronic lymphocytic leukemia. 2021; Uptodate.com. 2021. UpToDate. [online] Disponible en: <<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukemia#!>> [Acceso 30 Marzo 2021].
2. Campo E, Ghia P, Montserrat E, Müller-Hermelink HK, Stein H, Swerdlow SH. Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. En: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Rev 4th Ed. Lyon: WHO Press; 2017:216-221.
3. Hamblin T. Historical aspects of chronic lymphocytic leukaemia. British Journal of Haematology. 2000;111(4):1023-1034.
4. Sans-Sabrafen J, Raebel C, Vices Corrons J. Hematología clínica. 5th ed. Madrid: Elsevier; 2007.
5. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. American Journal of Hematology. 2019;94(11):1266-1287.
6. Yosifov D, Wolf C, Stilgenbauer S, Mertens D. From Biology to Therapy: The CLL Success Story. HemaSphere. 2019;3(2):e175.
7. Kipps T, Stevenson F, Wu C, Croce C, Packham G, Wierda W et al. Chronic lymphocytic leukaemia. Nature Reviews Disease Primers. 2017;3(1).
8. Hernández P. Leucemia linfocítica crónica. Aspectos clínicos y biológicos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1999;15(1):7-20.

9. Rai K, Stilgenbauer S. Pathobiology of chronic lymphocytic leukemia. 2021; Uptodate.com. 2021. UpToDate. [online] Disponible en: <<https://www.uptodate.com/contents/pathobiology-of-chronic-lymphocytic-leukemia#!>> [Acceso 25 Mayo 2021].
10. Capello D, Fais F, Vivenza D, et al. Identification of three subgroups of B cell chronic lymphocytic leukemia based upon mutations of BCL-6 and IgV genes. *Leukemia*. 2000;14:811-815.
11. Pasqualucci L, Neri A, Baldini L, Dalla-Favera R, Migliazza A. BCL-6 mutations are associated with immunoglobulin variable heavy chain mutations in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Res*. 2000;60:5644-5648.
12. Chiorazzi N, Ferrarini M. B cell chronic lymphocytic leukemia: lessons learned from studies of the B cell antigen receptor. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:841-894.
13. Delgado J, Nadeu F, Colomer D, Campo E. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Haematologica*. 2020;105(9):2205-2217.
14. Milne K, Sturrock B, Chevassut T. Chronic Lymphocytic Leukaemia in 2020: the Future Has Arrived. *Current Oncology Reports*. 2020;22(4).
15. Rai K, Stilgenbauer S. Clinical features and diagnosis of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. 2021; Uptodate.com. 2021. UpToDate. [online] Disponible en: <<https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-chronic-lymphocytic-leukemia-small-lymphocytic-lymphoma#!>> [Acceso 30 Marzo 2021].
16. Brown J. Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. 2021; Uptodate.com. 2021. UpToDate. [online] Disponible en: <<https://www.uptodate.com/contents/richter-transformation-in-chronic-lymphocytic-leukemia-small-lymphocytic-lymphoma#!>> [Acceso 21 Julio 2021].
17. Hallek M, Cheson B, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-2760.
18. Woessner S, Florensa L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. 5th ed. Barcelona: Grupo Acción Médica, S.A.; 2006.
19. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann C, Kater A et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021;32(1):23-33.
20. Medina A. Guía Nacional de Leucemia Linfática Crónica y Linfoma Linfocítico. 3rd ed. Madrid: GELLC; 2019.
21. William G. Wierda, MD, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(2):185-217.
22. Hernandez, J. Delgado, J. Síndromes Linfoproliferativos con expresión leucémica. *Leucemia Linfocítica Crónica*. En: Moraleda Jiménez J, ed. by. Pregrado de Hematología. 4th ed. Madrid: Luzán 5; 2017.
23. Smolej L. On the road to optimized BTK inhibition in CLL. *Blood*. 2021;137(24):3313-3314.
24. Ficha técnica EMA de Imbruvica® (Janssen) Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_es.pdf. [Acceso 24 Julio 2021].
25. Ficha técnica EMA de Calquence® (AstraZeneca) Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_es.pdf. [Acceso 24 Julio 2021].
26. Ficha técnica EMA de Zydelig® (Gilead) Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zydelig-epar-product-information_es.pdf. [Acceso 24 Julio 2021].
27. Ficha técnica EMA de Copiktra® (Verastem) Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/copiktra-epar-product-information_es.pdf [Acceso 24 Julio 2021].
28. Ficha técnica EMA de Venclyxto® (Abbie) Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/copiktra-epar-product-information_es.pdf [Acceso 24 Julio 2021].
29. Owen C, Toze C, Christofides A. Updates from the 2017 American Society of Hematology Annual Meeting: Practice-Changing Studies in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Current Oncology*. 2018;25(1):91-103.
30. Bose P, Gandhi V. Recent therapeutic advances in chronic lymphocytic leukemia. *F1000Research*. 2017;6:1924.
31. Butler LA, Tam CS, Seymour JF. Dancing partners at the ball: rational selection of next generation anti-CD20 antibodies for combination therapy of chronic lymphocytic leukemia in the novel agents era. *Blood Rev*. 2017;31:318-327.
32. Liu D, Mamorska-Dyga A. Syk inhibitors in clinical development for hematological malignancies. *J Hematol Oncol*. 2017;10:145.
33. Mato AR, Thompson MC, Nabhan C, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for chronic lymphocytic leukemia: a narrative review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17:852-856.
34. Ruella M, June CH. Chimeric antigen receptor T cells for B cell neoplasms: choose the right CAR for you. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11:368-384.
35. Rai, R. Stilgenbauer, S. Overview of the complications of chronic lymphocytic leukemia. 2021; Uptodate.com. 2021. UpToDate. [online] Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-com>

plications-of-chronic-lymphocytic-leukemia. [Acceso 26 Julio 2021]

date.com/contents/risk-of-infections-in-patients-with-chronic-lymphocytic-leukemia. [Acceso 26 Julio 2021]

36. Morrison, VA. Risk of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. 2021; Uptodate.com. 2021. UpToDate. [online] Disponible en: [https://www.upto-](https://www.uptodate.com/contents/risk-of-infections-in-patients-with-chronic-lymphocytic-leukemia)

37. Jakšić B. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. Krohem B-CII 2017. Acta Clinica Croatica. 2018;57(1):190-215.

ANEXO

Principales rasgos clínico-biológicos de las leucemias crónicas de estirpe B madura (excepto leucemia de células plasmáticas)							
	Leucemia linfática crónica	Leucemia prolinfocítica crónica	Tricoleucemia clásica	Tricoleucemia variante	Linfoma de la zona marginal esplérica con linfocitos vellosos	Linfoma folicular	Linfoma del manto
Rasgos clínicos/analíticos	- Adenomegalias - Hepatoesplenomegalia - Linfocitosis > 15 x 10 ⁹ /L	- No adenopatías - Gran esplenomegalia - Leucocitosis > 100 x 10 ⁹ /L	- Esplenomegalia - Pancitopenia	- Esplenomegalia - Leucocitosis	- No adenomegalias - Esplenomegalia - Leucocitosis +/-	- Adenomegalias - Leucocitosis +/- - Células centrofoliculares > 10%	- Adenomegalia - Leucocitosis +/-
Morfología linfocitaria	- Variante clásica: - Linfocitos atípicos ≤ 15% - Células pequeñas - Variantes atípicas con centrocitos, prolinfocitos y células grandes (≥ 15%)	- Prolinfocitos ≥ 55% - Nucleolo prominente y central	- Tricoleucocitos: prolongaciones vellosas largas en toda la periferia celular	- Tricoleucocitos atípicos: con núcleo de tipo prolinfocítico y citoplasma de contorno vellosos	- Linfocitos vellosos: prolongaciones vellosas, distribución uni o bipolar. Rasgos plasmocitoides. Nucleolo poco visible	- Linfocito hendido grande o pequeño - Centroblasto grande o pequeño	- Variante clásica: celularidad polimorfa células hendidas "centrociticas" - Variante blástica: pleomorfas
Citoquímica	- Descenso de hidrolasas ácidas - Fosfatasa ácida tartrato-sensible	- Descenso hidrolasas ácidas - Fosfatasa ácida tartrato-sensible - Isoenzima fosfatasa ácida: banda 3b	Fosfatasa ácida +++ tartrato-resistente (banda isoenzimática 5)	- Fosfatasa ácida tartrato-sensible - Ausencia de banda 5	Fosfatasa ácida + tartrato-sensible	Descenso hidrolasas	
Ultraestructura	- Núcleo muy redondo - Heterocromatina abundante - Citoplasma con pocas organelas	- Nucleolo vesiculoso - Bastantes ribosomas	- Proyecciones citoplasmáticas - Complejo ribosómico lamelar (50%)	Ausencia de complejo ribosómico lamelar	- Proyecciones citoplasmáticas polares (unipolar) - No complejo ribosómico lamelar	- Incisuras muy evidentes en CC - Nucleolos apuestos a membrana nuclear en CB - Bolsillos nucleares	
Inmunología	IgS± débil CD19+, CD20+, CD22+, CD23+, FMC7+/-, CD5+, CD79b-, CD38+ o -	IgS++, IgM+, IgD± CD19+, CD20+, CD22+/, FMC7+/, CD5±, CD23-, CD79b+	IgS++, IgM+, IgD-, CD19+, CD20+/, CD22+/, CD25+, CD5-, CD10-, CD23-, FMC7+, CD11c+, anti-HC2+/, CD103+	IgS++ idéntico a tricoleucemia clásica pero CD25- y HC2-	IgS±, IgM e IgD+ CD19+, CD20+, CD22+, CD5-/+/, CD10-, CD23-/, FMC7+, CD103-/, CD25-, CD11±	IgS+, IgM±, IgD- CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, FMC7+, CD10+, CD5-	IgS+, IgM±, IgD+ CD19+, CD20+, CD22+, CD10-, CD23-, o CD23±, CD5+
Medula ósea	Infiltración intersticial, nodular, mixta o difusa	Infiltración difusa	- Fibrosis +++ - Infiltración laxa	- Fibrosis + - Infiltración difusa	- Infiltración moderada - Fibrosis ±	Infiltración focal y paratrabeccular	Infiltración focal, intersticial o trabecular
Citogenética	Trisomía 12, del(13)(q14), 6q-, 14q+(q32), 11q-, del(17p-), del(6)(q22-23)	t(11;14)(q13;q32), 14q+(q32), del(3)	14q+(q32), trisomía 5, 6q-		del(7)(q21-q34), +3, +3q	t(14;18)(q32;q21), 14q+	t(11;14)(q13;q32)
Bioquímica molecular	Reordenamiento de las cadenas pesadas Ig	Reordenamiento de las cadenas pesadas Ig	Reordenamiento de las cadenas pesadas Ig	Reordenamiento de las cadenas pesadas Ig	Reordenamiento de las cadenas pesadas Ig	- Reordenamiento de las cadenas pesadas Ig - Reordenamiento del gen BCL-2	- Reordenamiento de las cadenas pesadas Ig - Reordenamiento del gen BCL-1
Otras		Sobreexpresión de ciclina D1	- Proteína bcl-2 aumentada - Sobreexpresión de ciclina D1 sin t(11;14)	- Proteína bcl-2 aumentada - Sobreexpresión de ciclina D1 sin t(11;14)		Proteína bcl-2 aumentada	- Sobreexpresión de ciclina D1 - Mutación de P53 ?