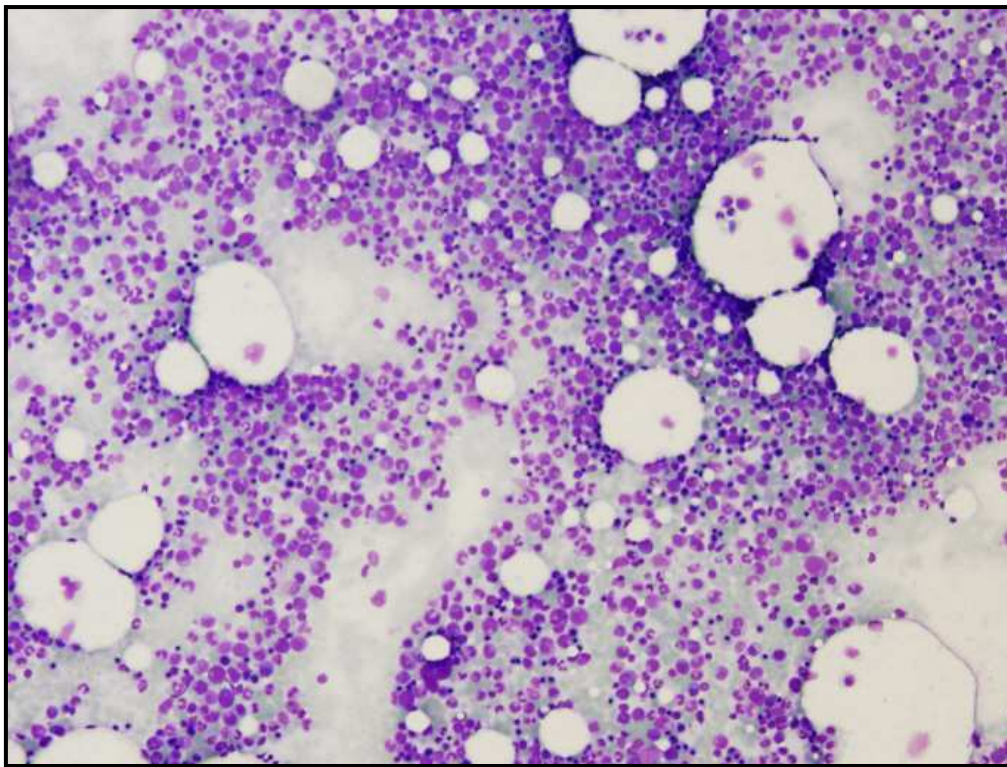


# **LEUCÈMIA LIMFOBLÀSTICA AGUDA EN L'ADULT**

**Estudi d'un cas clínic**



Sense cap mena de dubte, al meu tiet

*«La Salut no ho és tot,  
però sense ella,  
tota la resta no és res»*

Arthur Schopenhauer

INTRODUCCIÓ.....	5
MARC TEÒRIC .....	8
1. HEMATOPOESI I CÈL·LULES SANGUÍNIES.....	9
1.1 Hematopoesi.....	9
1.2 Elements formes de la sang.....	11
2 LEUCÈMIA LIMFOBLÀSTICA AGUDA EN L'ADULT.....	17
2.1 Leucèmia .....	17
2.1.1 Etimologia .....	17
2.1.2 Definició .....	17
2.1.3 Tipus .....	17
2.2 Leucèmia limfoblàstica aguda en l'adult .....	19
2.2.1 Factors de risc .....	19
2.2.2 Causes .....	21
2.2.3 Diagnosi.....	22
2.2.4 Classificació .....	30
2.2.5 Tractament .....	33
MARC PRÀCTIC .....	46
3 CAS D'UN PACIENT DE LLA.....	47
3.1 Introducció .....	47
3.2 Dades útils .....	47
3.3 Antecedents .....	47
3.4 Informe de salut laboral.....	48
3.5 Detecció i tractament de la leucèmia.....	48
3.5.1 Hospital Josep Trueta de Girona .....	48
3.5.2 Període d'espera .....	54
3.5.2 Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona .....	55
3.5.3 Després del trasplantament.....	58

3.5.4 Situació actual .....	60
4 EXPERIÈNCIA PERSONAL DEL PACIENT .....	63
5 VISITA A L'HOSPITAL DEL MAR .....	66
5.1 Visita de les instal·lacions.....	66
5.2 Identificació de cèl·lules sanguínies .....	67
5.2.1 Tinció de les mostres .....	68
5.2.2 Observació de les mostres .....	68
CONCLUSIONS .....	75
REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES .....	79
ANNEX .....	84
6 GLOSSARI.....	85

# **INTRODUCCIÓ**

Ara ja farà més de quatre anys, però encara tinc a la memòria la imatge de la meua mare, amb cara de preocupació, explicant que el meu tiet estava malalt. Jo tenia 13 anys i gairebé no vaig gosar ni preguntar què passava, però el terme de leucèmia em sonava per algun episodi de la sèrie de televisió *House*. Així doncs, si ara miro enrere recordo moments saltats de tota l'evolució fins el dia d'avui: una visita a l'hospital, el primer trasplantament que no va funcionar, un segon que s'esperava que no funcionés però que va sortir bé, quan ja tornava a estar a casa, coses que no podia menjar, pastilles que sempre portava a sobre, etc. Tot i que la medicina és un àmbit que m'interessa, costa molt preguntar-ne coses, sobretot en els moments més difícils, però ara que la situació és estable crec que és un bon moment per aprendre el que ha passat durant aquests quatre anys.

Quan vaig haver de triar el tema per aquest treball, la meua mare em va suggerir que estudiés el cas del meu tiet. Era una idea interessant perquè les malalties són un àmbit que sempre m'ha interessat, però el que realment va fer que escollís aquest treball va ser el fet d'adonar-me que en sabia molt poc de la leucèmia en general i del que li havia passat al meu tiet en particular. Més d'una vegada algú m'ha preguntat què és la leucèmia, i en aquests moments m'he adonat que després de quatre anys amb algú proper patint-ne, encara em costa explicar en què consisteix aquesta malaltia.

El tema de la leucèmia però, encara era una mica massa general, així que vaig optar per desenvolupar només un dels subtipus de leucèmia. Escollir-lo no va representar cap mena de dificultat, ja que només vaig haver de triar el tipus concret de leucèmia que havia patit el meu tiet, i per tant, el tipus en el qual estaria basada la part pràctica. D'aquí va sorgir la determinació de realitzar el treball de recerca sobre la leucèmia limfoblàstica aguda en l'adult.

Així doncs, crec que els objectius d'aquest treball són molt personals, no es tracta de descobrir ni demostrar res, ni tampoc d'explicar res a ningú. Podria dir que faig aquest treball per mi, no només per aprendre més sobre un tema que m'interessa sinó per emplenar els forats i els espais buits d'informació que em trobo constantment si intento recordar, encara que sigui a trets generals, tota l'evolució de la leucèmia que ha patit el meu tiet.

L'objectiu principal d'aquest treball no és només aprendre en què consisteix la leucèmia, com es diagnostica i com es tracta, sinó fer-ho de la mà del meu tiet, seguint l'evolució d'un cas

real. D'aquesta manera també vull aconseguir contrastar la informació teòrica que trobi amb les dades reals que obtingui del cas clínic.

El darrer objectiu d'aquest treball, consisteix en aprendre a diferenciar en unes mostres de sang al microscopi, els diferents tipus de cèl·lules sanguínies, i poder observar què distingeix una mostra d'un pacient amb leucèmia limfoblàstica aguda d'una mostra d'un pacient sense patologies.

Per realitzar el treball he utilitzat diferents metodologies. Per elaborar la part teòrica, la documentació bibliogràfica l'he realitzat sobretot a través de llibres i d'internet. Això ha estat possible sobretot, gràcies a la informació que la fundació Josep Carreras i la Societat Americana del Càncer posen a l'abast de tothom a la seves respectives pàgines web. Pel que fa als llibres, és complicat trobar documentació sobre la leucèmia en concret, però les obres més generals d'hematologia, m'han permès tenir una base sòlida sobre la qual elaborar el treball. També he tingut la oportunitat, d'ampliar i reforçar la informació teòrica a partir dels apunts i diapositives de la carrera de medicina que m'ha facilitat la doctora Anna Angona.

Per realitzar la part pràctica, he combinat la interpretació de la diferent documentació que m'ha facilitat el meu tiet, com resultats d'anàlisis, informes d'alta etc., amb el testimoni directe del propi pacient. D'aquesta manera, d'una banda he obtingut la informació totalment objectiva que proporcionen els metges en els informes, però a la vegada, l'he pogut contrastar amb la informació que en tenia el meu tiet. Ell m'ha transmès detalls que no apareixen als informes i que tenen una gran importància, i experiències i idees que només pots conèixer a través d'algú que ho ha viscut en primera persona.

Per completar aquesta part pràctica, vaig desplaçar-me a l'Hospital del Mar de Barcelona on, amb l'ajuda de la doctora Anna Angona vaig poder observar com es duia a terme el treball en un laboratori hospitalari de diagnòstic. A més a més, vaig tenir la oportunitat de realitzar observacions i fer fotografies en un microscopi de diferents mostres de sang perifèrica i de medul·la òssia, tant d'un pacient sense patologies com d'un pacient amb leucèmia limfoblàstica aguda.

## MARC TEÒRIC



# 1. HEMATOPOESI I CÈL·LULES SANGUÍNIES

## 1.1 Hematopoesi

### \*Etimologia

Hematopoesi o hemopoesi ve del grec *αἷμα* que significa 'sang' i *ποίησις* que significa 'creació'.

### \*Definició

És el procés de formació, desenvolupament i maduració dels elements formes de la sang, o sigui: eritròcits, leucòcits i plaquetes. Aquests elements es formen a partir d'un precursor cel·lular comú i indiferenciat anomenat cèl·lula mare hematopoètica pluripotencial, 'stem cell' en anglès.

### \*Teixit hematopoètic

El teixit hematopoètic és el responsable de la producció de cèl·lules sanguínies. Existeix teixit hematopoètic a la melsa, als ganglis limfàtics, al timus i fonamentalment, a la medul·la òssia vermella, el centre hematopoètic més important de l'organisme. En el moment de néixer, tota la medul·la òssia és vermella, i en els individus adults, la medul·la vermella persisteix en els intersticis dels ossos esponjosos. Es tracta d'un teixit tou, format per fibres reticulars i una gran quantitat de cèl·lules: adiposes, macròfags, reticulars i precursors de les cèl·lules sanguínies.

El teixit hematopoètic pot ser de dos tipus, mieloide o limfoide.

El teixit hematopoètic mieloide forma l'estirp mieloide, que comprèn els glòbuls vermells, les plaquetes, els leucòcits granulars (neutròfil, basòfil i eosinòfil) i els monòcits-macròfags. El desenvolupament d'aquests elements es coneix com a mielopoesi.

El teixit hematopoètic limfoide forma l'estirp limfoide, que comprèn únicament els limfòcits. El desenvolupament d'aquests elements s'anomena limfopoesi.

### **\*Mielopoesi**

La mielopoesi és el procés que dóna lloc a la generació, desenvolupament i maduració del component mieloide de la sang: eritròcits, plaquetes, neutròfils, basòfils, eosinòfils i monòcits. A cada tipus mieloide li correspon respectivament un procés generatiu diferent.

### **Eritropoesi**

L'eritropoesi és el conjunt de processos de formació, maduració i alliberament al torrent sanguini dels eritròcits, també anomenats hematies o glòbuls vermells. Una cèl·lula mare hematopoètica pot arribar a produir 16 eritròcits. L'eritropoesi genera  $2,5 \times 10^{11}$  eritròcits cada dia.

### **Trombopoesi**

La trombopoesi és el procés mitjançant el qual es generen les plaquetes, que promouen la coagulació per impedir la pèrdua de sang en cas d'una lesió vascular.

### **Granulopoesi**

La granulopoesi és el procés que permet la generació dels granulòcits polimorfonuclears de la sang: neutròfils, basòfils i eosinòfils. La granulopoesi es caracteritza per un augment en la relació nucli-citoplasma, la desaparició dels nuclèols i la condensació cromatínica. Un adult produeix cada dia de mitjana uns 800.000 neutròfils, 170.000 eosinòfils i 60.000 basòfils.

### **Monopoesi**

La monopoesi és la formació dels monòcits, que finalment migren als teixits i es converteixen en histiòcits, macròfags, osteoclasts, etc.

### **\*Linfopoesi**

La linfopoesi és el procés del desenvolupament hematopoètic en el qual es formen els limfòcits i les cèl·lules NK (Natural Killer o 'assassines naturals') a partir d'una cèl·lula mare hematopoètica. Cadascuna de les cèl·lules que es formen (Limfòcits B, Limfòcits T i Cèl·lules NK) té una gènesi i un procés de maduració independent. La diferenciació d'aquestes es produeix a la medul·la i la maduració finalitza en òrgans diferents. Els limfòcits B acaben de madurar a la melsa o a la medul·la òssia, mentre que els limfòcits T ho fan al tim.

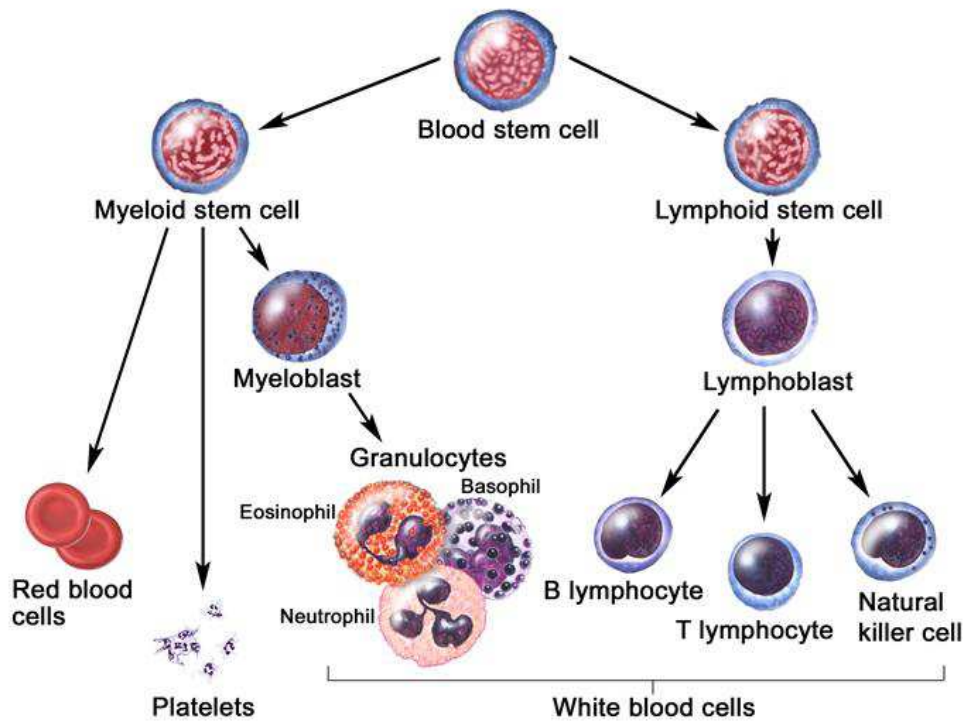


Fig. 1: Hematopoesi

## 1.2 Elements formes de la sang

Els elements formes de la sang són aquells que tenen una forma definida, i suposen el 45% del volum total de la sang. Són elements formes els glòbuls vermells, els glòbuls blancs i les plaquetes.

### \*Glòbuls vermells

També s'anomenen hematies o eritròcits. Són les cèl·lules sanguínies més comunes i el principal mitjà d'aportació d'oxigen als teixits corporals. Van ser descrits per primer cop l'any 1658 pel biòleg alemany Jan Swammerdam, amb l'ajuda d'un microscopi. En condicions normals hi ha 4.500.000 hematies per  $\text{mm}^3$  i la seva vida mitjana és de 120 dies.

Els eritròcits transporten oxigen mitjançant l'hemoglobina, una molècula complexa els àtoms de ferro de la qual formen enllaços temporals amb les molècules d'oxigen als pulmons i les deixen anar arreu del cos. L'hemoglobina també s'encarrega de transportar el diòxid de carboni. Els eritròcits tenen una forma oval, bicòncava, aplanada i amb una depressió al centre. Aquest disseny és l'òptim per a l'intercanvi d'oxigen amb el medi que els envolta, perquè permet als eritròcits tenir una gran superfície en relació al seu volum, i a més els

atorga flexibilitat per poder travessar els capil·lars, on alliberen la càrrega d'oxigen. El diàmetre d'un eritròcit típic és de 6-8 micres. El 95% del pes sec del glòbul vermell correspon a l'hemoglobina, que és qui li dona aquest color vermellós al glòbul vermell i també a la sang.

El glòbul vermell no té nucli ni orgànuls, només citoesquelet i enzims envoltats per la membrana plasmàtica.

Els eritròcits es produeixen a la medul·la òssia en un procés anomenat eritropoesi, regulat per l'eritropoetina, que és una hormona glicoprotèica produïda al ronyó. Una disminució de l'oxigenació dels teixits augmenta la producció d'aquesta hormona, que actua a la medul·la òssia estimulando la producció de glòbuls vermells. La vitamina B12, l'àcid fòlic i el ferro, (necessari per a la producció d'hemoglobina) són essencials per la producció d'eritròcits.

L'hemòlisi és la destrucció dels eritròcits vells i la duen a terme els macròfags de la melsa i el fetge.

Els valors considerats normals d'eritròcits en adults són entre 4 i  $5 \times 10^6$  eritròcits per  $\text{mm}^3$  de sang a les dones i entre 4,5 i  $5 \times 10^6$  eritròcits per  $\text{mm}^3$  de sang als homes.

### **\*Plaquetes**

Les plaquetes o trombòcits, són fragments citoplasmàtics petits, irregulars i sense nucli, de 2-4 micres de diàmetre i descobertes per Max Schultze. Les plaquetes deriven de la fragmentació de les seves cèl·lules precursoras, els megacariòcits. La vida mitjana d'una plaqueta oscil·la entre 8 i 12 dies. Les plaquetes juguen un paper fonamental en l'hemostàsia, iniciant la formació de trombes o coàguls. Si el nombre de plaquetes és massa baix pot ocasionar una hemorràgia excessiva, d'altra banda, si el nombre de plaquetes és massa alt, es poden formar coàguls sanguinis i ocasionar trombosi, un accident cerebrovascular, un infart agut de miocardi, un embolisme pulmonar o el bloqueig de vasos sanguinis en qualsevol altra part del cos.

Les plaquetes també alliberen un gran nombre de factors de creixement, alguns dels quals han demostrat jugar un paper significatiu en la regeneració i reparació del teixit connectiu.

Els valors normals de plaquetes es situen entre 150.000 i 400.000 per cada  $\text{mm}^3$  de sang, i un adult sa en produeix al voltant de  $10^{11}$  cada dia. La producció de les plaquetes s'anomena trombopoesi i està regulada per la trombopoetina, una hormona produïda al fetge i als ronyons. Cada megacariòcit, el precursor de la plaqueta, produeix entre 5.000 i 10.000 plaquetes, que tenen una vida mitjana d'entre 7 i 10 dies. Les plaquetes són destruïdes per fagocitosi a la melsa i per les cèl·lules de Kupffer al fetge.

### **\*Glòbuls blancs**

Els leucòcits o glòbuls blancs són un conjunt de cèl·lules sanguínies que s'encarreguen de la resposta immunitària, amb la funció de defensar a l'organisme de substàncies estranyes o agents infecciosos (antígens).

Els leucòcits són cèl·lules mòbils que es troben a la sang transitòriament. A diferència dels eritròcits, no contenen pigments i per això se'ls anomena glòbuls blancs.

El nombre de leucòcits es troba entre 4.000 a 10.000 per  $\text{mm}^3$  de sang, un nombre variable segons diferents condicions fisiològiques com l'embaràs, l'esport, l'estrès i l'edat, i segons condicions patològiques com un càncer, una infecció, una aplàsia etc.

Són les úniques cèl·lules sanguínies amb nucli, mitocondris i altres orgànuls cel·lulars. Els glòbuls blancs són capaços de moure's lliurement mitjançant pseudopodis. La seva mida oscil·la entre els 8 i els 20  $\mu\text{m}$  i el temps de vida varia des d'algunes hores fins a mesos i anys. Aquestes cèl·lules poden sortir dels vasos sanguinis a través de les parets mitjançant un mecanisme anomenat diapedesi.

Segons les característiques del citoplasma i del nucli dels leucòcits, es divideixen en dos subtipus.

### **Granulòcits**

Tipus de leucòcit amb enzims que es caracteritza per contenir grànuls en el citoplasma i un nucli cel·lular irregular o segmentat. Són els glòbuls blancs considerats "no específics", en el sentit que no estan especialitzats en un sol antígen ni generen anticossos específics per a cada patògen. Formen part del sistema immunitari innat.

Al seu torn, els granulòcits presents a la sang dels humans es divideixen en tres tipus: eosinòfils, basòfils o neutròfils, segons l'afinitat dels grànuls pels colorants.

### Eosinòfils

Són els leucòcits menys comuns després del basòfils, ja que només representen del 2 al 7% dels leucòcits circulants, amb una concentració d'entre 150 i 400 per  $\text{mm}^3$ . Són els més granulats de tots i reben el seu nom per la facilitat amb la qual l'eosina, un colorant àcid, els tenyeix de color vermellós. La seva mida ronda entre els 9 i els 14  $\mu\text{m}$  i la seva funció principal és la de realitzar un atac contra els paràsits extracel·lulars; també són els encarregats de regular les reaccions al·lèrgiques. El seu nucli característic consta de dos lòbuls units per un fi bri de cromatina. La seva vida mitjana és de menys de dues setmanes.



Fig. 2: Eosinòfil

### Basòfils

Amb només una concentració d'entre 50 i 100 per  $\text{mm}^3$ , que representa menys de l'1% dels leucòcits, els basòfils són les cèl·lules sanguínies menys comunes de totes. El basòfil té poc citoplasma i la seva mida oscil·la entre els 7 i els 10  $\mu\text{m}$ . La seva funció principal és induir el procés inflamatori alliberant, entre altres substàncies químiques, histamina. També segreguen heparina, amb propietats anticoagulants. Els basòfils tenen afinitat pels colorants bàsics, que els tenyeixen d'un color blavós.



Fig. 3: Basòfil

### Neutròfils

Són els leucòcits més comuns, ja que representen del 60 al 70% dels leucòcits circulants, amb una concentració d'entre 3500 i 7000 per  $\text{mm}^3$ . Són granulats i el seu nucli característic té de 3 a 4 lòbuls units per un fi bri de cromatina. La vida mitja és d'entre una i dues setmanes, i la seva mida ronda entre els 8 i els 12  $\mu\text{m}$ . La seva funció principal és la fagocitosi i la destrucció dels bacteris. El seu nom es deu a que no tenen afinitat pels colorants i queden d'un color pàl·lid.

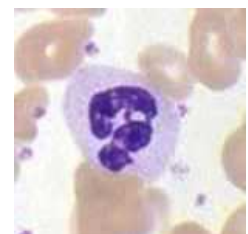


Fig. 4: Neutròfil

## Agranulòcits

Tipus de leucòcits sense enzims que no tenen grànuls específics, són mononuclears i tenen el nucli més gran que els granulòcits.

## Monòcits

Són agranulòcits amb un nucli definit i normalment amb forma de ronyó, i una vegada arriben als teixits es diferencien en macròfags o histiòcits. La seva funció principal és la fagocitosi. Representen entre el 3 i el 8% dels glòbuls blancs, amb una xifra d'entre 200 i 800 monòcits per  $\text{mm}^3$ , tot i que es pot elevar per infeccions causades per virus o paràsits. Són les cèl·lules sanguínies més grans, amb una mida que ronda entre els 10 i els 15  $\mu\text{m}$  i tenen una quantitat elevada de citoplasma.

## Limfòcits

Un limfòcit es caracteritza morfològicament per tenir un nucli arrodonit al voltant del qual amb prou feines pot veure's el citoplasma. Conté, com a conseqüència, escassos orgànuls, però molts ribosomes en estat lliure.

El valor normal de limfòcits es situa entre 1500 i 2500 per  $\text{mm}^3$ , que suposa entre el 20 i el 25% del total de glòbuls blancs. El seu nombre sol augmentar durant infeccions virals, tot i que també durant malalties neoplàsiques com el càncer; i pot disminuir en immunodeficiències.

Els limfòcits no són distingibles els uns dels altres a través de la seva forma, sinó que solen distingir-se gràcies a uns marcadors superficials presents en el seu citoplasma. D'aquesta manera distingim entre:

### -Limfòcits B

Aquests limfòcits s'encarreguen de la immunitat humoral, o sigui la secreció d'anticossos, substàncies que reconeixen els bacteris i s'uneixen a ells per permetre'n la fagocitosis i la destrucció. Els granulòcits i els monòcits poden reconèixer i destruir millor els bacteris quan tenen anticossos units a ells. Són també els responsables de la producció de les immunoglobulines, uns components del sèrum de la sang.

### **-Limfòcits T**

Aquests limfòcits reconeixen les cèl·lules infectades pels virus i les destrueixen amb ajuda dels macròfags. Aquests limfòcits amplifiquen o suprimeixen la resposta immunològica global, regulant els altres components. Constitueixen el 70% dels limfòcits i s'ocupen de la immunitat cel·lular, intervenen en la defensa contra els gèrmens intracel·lulars, lluiten contra el desenvolupament de la neoplàsia i són els responsables del rebuig en el trasplantaments d'òrgans.

Tant els limfòcits T com els B tenen la capacitat de 'recordar' una exposició prèvia a un antigen específic, així quan hi hagi una nova exposició al mateix antigen, l'acció del sistema immunitari serà més eficaç.

### **-NK, Natural Killer, assassines naturals**

També són anomenades cèl·lules nul·les. No tenen marcadors característics, però participen en la immunitat innata i tenen la capacitat de reconèixer el que és propi.



## **2 LEUCÈMIA LIMFOBLÀSTICA AGUDA EN L'ADULT**

### **2.1 Leucèmia**

#### **2.1.1 Etimologia**

Del grec *leucos* (λευκός) que significa 'blanc' i *emia* (αίμα) que significa 'sang'. Es refereix a l'excés de glòbuls blancs, leucòcits immadurs, a la sang. Sang blanca.

#### **2.1.2 Definició**

La leucèmia és un càncer de la sang. Sota la denominació de càncer s'inclouen un conjunt de malalties caracteritzades per una producció anòmala d'un determinat tipus cel·lular de l'organisme. Aquestes cèl·lules tenen una velocitat de creixement i divisió fora dels límits normals, i com a conseqüència van envaint l'organisme.

La leucèmia consisteix en la proliferació descontrolada de cèl·lules hematopoètiques incapaces de madurar. Aquests leucòcits immadurs, anomenats blasts, envaeixen la medul·la òssia impedit la producció de les altres cèl·lules normals i llavors passen a la sang perifèrica.

#### **2.1.3 Tipus**

Depenent de les seves característiques, les leucèmies es poden classificar en funció de:

- La velocitat de progressió de la malaltia (agudes o cròniques)
- El tipus de cèl·lula sanguínia afectada (mieloide o limfoide)
- L'edat del pacient (infantil o adult)

En funció de la seva velocitat d'instauració, les leucèmies es classifiquen en agudes o cròniques. En les leucèmies agudes, les cèl·lules sanguínies anòmales són cèl·lules molt immadures (blasts) i no poden dur a terme les seves funcions normals. La quantitat de blasts augmenta de forma molt ràpida, el procés empitjora amb rapidesa i es produeixen múltiples símptomes.

En les leucèmies cròniques també es detecta la presència de cèl·lules blàstiques, però generalment solen ser més madures i poden realitzar algunes de les seves funcions normals. El número de blasts augmenta més lentament que en una leucèmia aguda i per tant l'evolució de la malaltia és més lenta i pot romandre asimptomàtica durant molt de temps.

La leucèmia pot afectar un del dos tipus principals de glòbuls blancs: les cèl·lules limfoides o les cèl·lules mieloides. Quan les cèl·lules afectades són limfoides, el trastorn s'anomena leucèmia limfoide. Si les cèl·lules afectades són les mieloides, la malaltia s'anomena leucèmia mieloide.

La divisió entre nens/adolescents i adults és de gran rellevància, ja que té influència sobre el pronòstic i el tractament.

LEUCÈMIA	MIELOIDE	AGUDA LMA	ADULT	Freqüència: 15 casos per milió
LEUCÈMIA	MIELOIDE	AGUDA LMA	NEN / ADOLESCENT	Freqüència: 8 casos per milió
LEUCÈMIA	MIELOIDE	CRÒNICA LMC	ADULT	Freqüència: 15 casos per milió
LEUCÈMIA	MIELOIDE	CRÒNICA LMC	NEN / ADOLESCENT	Freqüència: 1 cas per milió
LEUCÈMIA	LIMFOBLÀSTICA	AGUDA LLA	ADULT	Freqüència: 30 casos per milió
LEUCÈMIA	LIMFOBLÀSTICA	AGUDA LLA	NEN / ADOLESCENT	Freqüència: 40 casos per milió
LEUCÈMIA	LIMFOBLÀSTICA	CRÒNICA LLC	ADULT	Freqüència: 30 casos per milió
LEUCÈMIA	LIMFOBLÀSTICA	CRÒNICA LLC	NEN / ADOLESCENT	Freqüència: excepcional

*Fig. 5: Taula dels tipus de leucèmia i la seva freqüència*

## **2.2 Leucèmia limfoblàstica aguda en l'adult**

La leucèmia limfoblàstica aguda (LLA) és un càncer de la sang en el qual, per causes desconegudes, es produeixen quantitats excessives de limfòcits immadurs (limfoblasts). Encara que la LLA acostuma a afectar els nens, no és infreqüent observar-la en adolescents i adults joves.

En condicions normals els limfoblasts es produeixen en la medul·la òssia i en altres òrgans del sistema limfàtic (timus, ganglis i melsa) i un cop madurs (limfòcits) són els encarregats de la defensa de l'organisme, ja que són capaços d'atacar, directament o per mitjà de la producció d'anticossos, a les substàncies estranyes que entren en el nostre organisme.

En la LLA, els limfoblasts en desenvolupament es tornen massa nombrosos i no maduren. Aquests limfòcits immadurs envaeixen la sang, la medul·la òssia i els teixits limfàtics, fent que es produeixi una inflamació. També poden envair altres organismes, com els testicles o el sistema nerviós.

Aquest tipus de leucèmia predomina en adults joves i de sexe masculí. L'edat mitjana oscil·la entre els 25 i els 30 anys i només un 10-15% dels pacients superen els 50 anys. La seva incidència anual és de 30 nous casos per milió d'habitants.

### **2.2.1 Factors de risc**

Els factors de risc afecten a les possibilitats de contraure una malaltia com el càncer. Alguns d'aquests factors, com fumar, es poden controlar. D'altres, com l'edat, no es poden canviar. Però els factors de risc no ho diuen tot; tenir-ne un o més no significa contraure la malaltia, i molta gent amb la malaltia no té cap d'aquests factors. Fins i tot si una persona té algun factor de risc i desenvolupa càncer és molt difícil saber quant hi ha contribuït.

Alguns dels factors de risc coneguts per la LLA són:

#### **\*Exposició a les radiacions**

L'exposició a alts nivells de radiació és un factor de risc tant per la leucèmia limfoblàstica aguda com per la leucèmia mieloide aguda. Els supervivents japonesos de la bomba atòmica

tenien un risc significativament més alt de desenvolupar leucèmia aguda, en general dins dels 6 o 8 anys després de l'exposició.

Els possibles riscos de leucèmia per l'exposició a baixos nivells de radiació, com ara la teràpia de radiació o les proves d'imatges mèdiques (com els raigs X) no són ben coneguts. L'exposició del fetus a la radiació durant els primers mesos del seu desenvolupament pot comportar un major risc de leucèmia, però la magnitud del risc no està clara.

### **\*Exposicions químiques**

El risc de patir leucèmia limfoblàstica aguda es pot augmentar per l'exposició a certs medicaments de quimioteràpia i a alguns productes químics, entre ells el benzè, un dissolvent utilitzat en la indústria del cautxú, les refineries de petroli, les plantes químiques, la fabricació de calçat i les indústries relacionades amb la gasolina. El benzè també és present en el fum del cigarret, així com en algunes coles, productes de neteja, detergents etc. Tot i així, l'exposició a substàncies químiques està més fortament vinculada a la leucèmia mieloide aguda.

### **\*Infeccions virals**

La infecció amb el virus HTLV-1 pot provocar un tipus de leucèmia limfoblàstica aguda molt rara de les cèl·lules T. La majoria de casos s'han detectat al Japó i a la zona del Carib.

El virus Epstein-Barr, que normalment causa mononucleosis infecciosa, a l'Àfrica s'ha lligat al limfoma de Burkitt, així com a una forma de LLA.

### **\*Síndromes hereditaris**

- Alguns síndromes semblen augmentar el risc de patir LLA.
- Síndrome de Down
- Síndrome de Klinefelter
- Anèmia de Fanconi
- Síndrome de Bloom
- Atàxia -Telangièctasi / Síndrome de Louis-Barr
- Neurofibromatosi

### \*Origen

La leucèmia limfoblàstica aguda és més comuna en blancs que en afroamericans, però les raons no estan clares.

### \*Gènere

La LLA és més comuna en homes que en dones, però la causa es desconeix.

## 2.2.2 Causes

La causa de la leucèmia és encara desconeguda. Fins i tot quan una persona té un o més factors de risc no hi ha manera de saber si realment són la causa del càncer. Durant els últims anys els científics han fet grans progressos en la comprensió de com certs canvis en l'ADN poden causar que les cèl·lules normals de la medul·la òssia es converteixin en cèl·lules leucèmiques.

Alguns gens contenen informació per controlar quan les cèl·lules creixen i es divideixen. Els oncogens són gens mutants dels protooncogens, els gens que promouen el creixement i la divisió de les cèl·lules. Els oncogens són els responsables de la transformació d'una cèl·lula normal en una cèl·lula maligne. Els gens supressors de tumors inhibeixen la proliferació cel·lular excessiva. La leucèmia pot ser causada per mutacions en l'ADN que activin els oncogens o desactivin els gens supressors de tumors. Aquestes mutacions succeeixen espontàniament o com a resultat a l'exposició a radiació o a substàncies cancerígenes, a més de la probable influència de factors genètics.

Les translocacions són el tipus més comú de canvi en l'ADN que pot conduir a la leucèmia. La translocació més freqüent en la LLA en adults es coneix com a cromosoma Philadelphia, i és un intercanvi d'ADN entre els cromosomes 9 i 22, abreujat com t(9;22). Es presenta en aproximadament el 25% dels casos de LLA en adults. Altres translocacions menys freqüents són entre els cromosomes 4 i 11, abreujat t(4;11), o entre 8 i 14, abreujat t(8;14).

Altres canvis cromosòmics com delecions o inversions també poden afectar el desenvolupament de LLA, tot i que són menys comuns.

En molts casos de LLA, els canvis genètics que condueixen a la leucèmia no es coneixen i no tots els casos són deguts als mateixos canvis cromosòmics.

Alguns canvis són més comuns que altres i poden tenir diferents repercussions en el pronòstic del pacient.

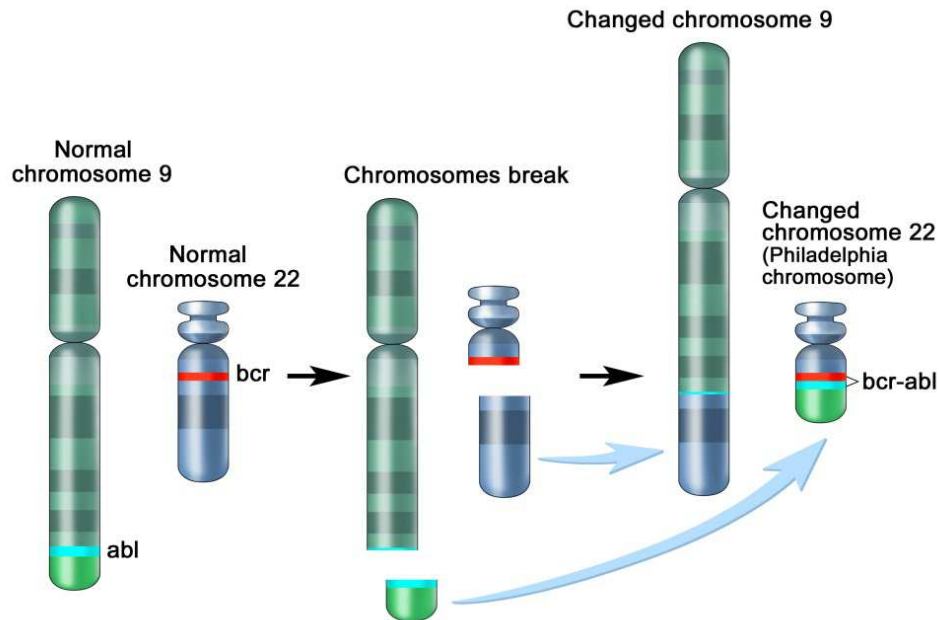


Fig. 6: Cromosoma Philadelphia  $t(9; 22)(q34; q11)$

### 2.2.3 Diagnosi

#### \*Signes i símptomes de LLA

LLA pot causar molts símptomes diferents, la majoria d'aquests els trobem a tots els tipus de LLA, però alguns són més comuns en certs subtipus.

#### Símptomes generals

- Pèrdua de pes
- Febre
- Sudoració nocturna
- Fatiga
- Pèrdua de la gana

S'ha de tenir en compte però que no només són símptomes de LLA i que normalment estan causats per alguna altra malaltia.

### **Problemes causats pel baix recompte de cèl·lules sanguínies**

Aquests problemes són deguts a que l'excés de limfoblasts no deixa treballar les cèl·lules normals productores de cèl·lules sanguínies a la medul·la òssia. Les mancances d'aquestes cèl·lules que no es poden formar s'evidencien en anàlisis de sang, però també poden causar aquests símptomes:

### **Problemes causats pel descens d'hematies**

- Sensació de cansament
- Sensació de debilitat
- Sensació de mareig o vertigen
- Dificultat per respirar

### **Problemes causats pel descens de leucòcits sans**

- Febre
- Infeccions recurrents

### **Problemes causats pel descens de les plaquetes**

- Fàcil aparició de blaus
- Fàcil sagnat, hemorràgies nasals severes i genives sagnants

### **Abdomen inflat**

Les cèl·lules leucèmiques s'acumulen a la melsa i al fetge fent que s'engrandeixin. Aquest efecte es pot notar com una inflor del ventre i el metge pot notar aquests òrgans que normalment estan coberts per les costelles inferiors.

### **Inflamació dels ganglis limfàtics**

Si la leucèmia s'estén als ganglis limfàtics propers a la superfície del cos (com als costats del coll, a l'engonal, o a les aixelles), es poden observar com a bosses sota la pell. Els ganglis limfàtics dins del tòrax o l'abdomen també poden inflar-se, però aquests només poden detectar mitjançant proves d'imatge com la tomografia computada o ressonància magnètica.

### **Dolors ossis o d'articulacions**

A vegades l'acumulació d'una quantitat important de limfòcits immadurs a prop de la superfície de l'ós o dins de les articulacions pot causar dolor als ossos o a les articulacions.

### **Propagació als altres òrgans**

Amb menys freqüència la LLA es pot disseminar a altres òrgans, on es poden formar tumors.

Si la leucèmia s'estén a la medul·la espinal i al cervell pot causar mal de cap, debilitat, convulsions, vòmits, problemes d'equilibri, entumiment facial o visió borrosa.

La leucèmia també es pot estendre a la cavitat toràcica, on pot causar acumulació de líquid i dificultat per respirar.

En rares ocasions, la leucèmia es pot propagar a la pell, ulls, testicles, ronyons o altres òrgans.

### **Símptomes de l'engrandiment del timus**

El subtipus de LLA de cèl·lules T sovint afecta el timus, un òrgan petit al centre del pit darrere de l'estèrnium i davant de la tràquea. Si el timus es fa més gran pot pressionar la tràquea causant tos o dificultat respiratòria.

La vena cava superior passa prop del timus, si el timus s'engrandeix pot pressionar la vena causant el síndrome de la vena cava superior. Aquesta síndrome pot causar inflamació a la cara, el coll, els braços i la part superior del pit (de vegades amb un color vermell blavós). També pot causar mals de cap, marejos i afectar al cervell. Aquesta síndrome pot ser potencialment mortal i ha de ser tractada immediatament.

### **\*Examen físic**

Si el metge sospita que el pacient pugui patir algun tipus de leucèmia, durant l'examen físic es centrarà en buscar si els ganglis limfàtics estan engrandits i si hi ha àrees de sagnat o hematomes o possibles signes d'infecció. El metge observarà bé els ulls, la boca i la pell i potser es farà un examen a fons del sistema nerviós. També palparà el ventre en busca de signes d'un engrandiment de la melsa o el fetge.



## **\*Proves mèdiques per confirmar la leucèmia**

### **Anàlisi de sang**

S'extreu una mostra de sang del pacient i s'examina a través del microscopi l'aspecte de les cèl·lules sanguínies i es busca si hi ha presència de cèl·lules immadures o blasts. Les proves sanguínies poden confirmar un diagnòstic de leucèmia, tot i que no especifiquen el tipus exacte.

### **Aspirat medul·lar**

Aquest procediment realitzat per un hematòleg serveix per examinar la medul·la òssia i pot permetre determinar el tipus de leucèmia.

L'aspirat medul·lar és un procediment destinat a l'obtenció de mostres del lloc on es fabriquen les cèl·lules de la sang, és a dir de la medul·la òssia. En l'aspirat medul·lar s'administra prèviament anestèsia local i a continuació es procedeix a la punció i extracció de sang de la medul·la òssia. Aquesta punció es realitza a l'estèrnum o a la cresta ilíaca posterior.

Efectes secundaris: algunes vegades es pot notar dolor moderat en el lloc de la punció. Ocasionalment, pot aparèixer un hematoma local.

### **Biòpsia medul·lar**

Aquest és un altre procediment de gran utilitat que es practica amb una agulla més gran que la de l'aspirat medul·lar i serveix per obtenir una porció de medul·la i d'os medul·lar.

La biòpsia es realitza a la cresta ilíaca posterior o anterior.

### **Punció lumbar**

Aquest procediment està destinat a l'obtenció d'una mostra de líquid cefaloraquidi, que és el que envolta la medul·la espinal i l'encèfal. En el moment de l'obtenció d'aquesta mostra també s'ha d'administrar en algunes ocasions tractament quimioteràpic a aquest nivell (tractament intratecal).

La punció lumbar es realitza a nivell dels espais entre les últimes vèrtebres lumbars, amb una agulla molt fina, precisant només en algunes ocasions anestèsia local prèvia. Després de

l'obtenció de la mostra del líquid cefalo-raquidi, s'administra en el mateix lloc el tractament quimioteràpic intratecal, quan és necessari.

Efectes secundaris: en la punció lumbar, sobretot si s'administra tractament intratecal, pot notar-se posteriorment en algunes ocasions dolor lumbar, cefalea, nàusees o vòmits.

### **\*Proves mèdiques per diagnosticar i classificar la leucèmia**

#### **Recompte i examen de les cèl·lules sanguínies**

Amb aquesta prova es determina el nombre dels diferents tipus de cèl·lules de la sang i s'examina la seva aparença sota el microscopi. Els canvis en els números i l'aspecte de les cèl·lules sovint ajuden a diagnosticar la leucèmia.

La majoria dels pacients amb LLA tenen massa glòbuls blancs immadurs a la sang i el nombre de glòbuls vermells o plaquetes és insuficient. Moltes de les cèl·lules blanques de la sang seran limfoblasts (blasts), limfòcits immadurs que no es troben normalment en el torrent sanguini. Els limfoblasts no funcionen com les cèl·lules blanques normals i madures de la sang, i no són útils per a la defensa de l'organisme.

#### **Citoquímica**

En les proves de citoquímica, les cèl·lules es col·loquen en un portaobjectes i es fan tincions que reaccionen només amb alguns tipus de cèl·lules de leucèmia. Aquestes tincions causen canvis de color que es poden veure al microscopi i que poden ajudar al metge a determinar de quin tipus de leucèmia es tracta. Per exemple, un tipus de tinció pot ajudar a distingir la leucèmia limfoblàstica aguda de la leucèmia mieloide aguda. Aquesta tinció fa que els grànuls de la majoria de les cèl·lules de leucèmia mieloide aguda apareguin com a taques negres al microscopi, però no fa que les cèl·lules de LLA canviïn de color.

#### **Citometria de flux i immunohistoquímica**

La citometria de flux s'utilitza sovint per observar les cèl·lules de la medul·la òssia, els ganglis limfàtics i les mostres de sang. És molt útil per determinar el tipus exacte de leucèmia.

Aquesta prova busca certes substàncies en la superfície de les cèl·lules que ajuden a identificar quins tipus de cèl·lules són. Una mostra de cèl·lules es tracta amb anticossos

especials (versions sintètiques de proteïnes del sistema immunitari) que s'enganxen a les cèl·lules només si aquestes substàncies estan presents en la seva superfície. Llavors les cèl·lules es fan passar per davant d'un làser. Si aquestes tenen ara els anticossos units a elles, el làser farà que emetin llum, i aquesta pot ser mesurada i analitzada per un ordinador. Els grups de cèl·lules també es poden separar i comptar amb aquest mètode.

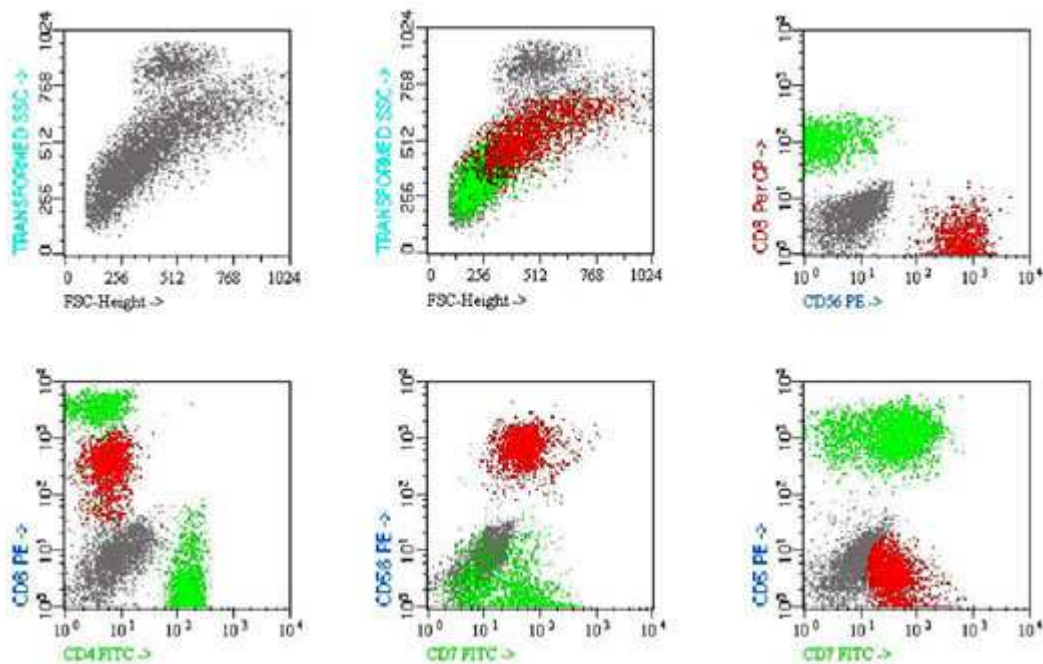


Fig. 7: Resultats d'una prova de citometria de flux

En les proves d'immunohistoquímica, les cèl·lules de la sang o de la medul·la òssia també es tracten amb anticossos especials. Però en lloc d'utilitzar un làser i un ordinador, la mostra es tracta de manera que certs tipus de cèl·lules canvien de color quan s'observen en un microscopi.

Aquestes proves s'utilitzen per determinar l'immunofenotip (classificació de les cèl·lules leucèmiques d'acord amb els antígens de la seva superfície). Diferents tipus de limfòcits tenen diferents antígens a la seva superfície. Aquests antígens també canvien a mesura que la cèl·lula madura. Les cèl·lules d'un mateix pacient de leucèmia tenen els mateixos antígens, ja que es deriven de la mateixa cèl·lula. Les proves de laboratori basades en els antígens són una manera molt precisa per diagnosticar la LLA, atès que les cèl·lules dels diferents subtipus de LLA tenen diferents conjunts d'antígens. Això a vegades és útil en la classificació del subtipus de LLA, tot i que no és necessari en la majoria dels casos.

## Citogenètica

Per a aquesta prova, els cromosomes s'observen al microscopi per detectar qualsevol canvi. Les cèl·lules humanes normals contenen 23 parells de cromosomes, cadascun dels quals té certa grandària i forma. En alguns casos de leucèmia, les cèl·lules tenen alteracions cromosòmiques que es poden veure al microscopi.

Quan una part d'un cromosoma s'adhereix a una part d'un cromosoma diferent aquest canvi s'anomena translocació i, en general, pot ser vist sota un microscopi. Reconèixer aquests canvis pot ajudar a identificar certs tipus de LLA i pot ser important per determinar el pronòstic per al pacient.

La majoria dels canvis cromosòmics a la LLA en adults són translocacions. El més comú és una translocació entre els cromosomes 9 i 22, que es tradueix en un cromosoma 22 reduït (anomenat cromosoma Philadelphia). Aquesta anomalia s'abreuja  $t(9;22)(q34;q11)$  i prop d'1 de cada 4 adults amb LLA la tenen. Per estudiar si un pacient pateix aquesta anomalia s'estudien 20 mitosis i s'observa quantes d'aquestes 20 presenten aquesta translocació.

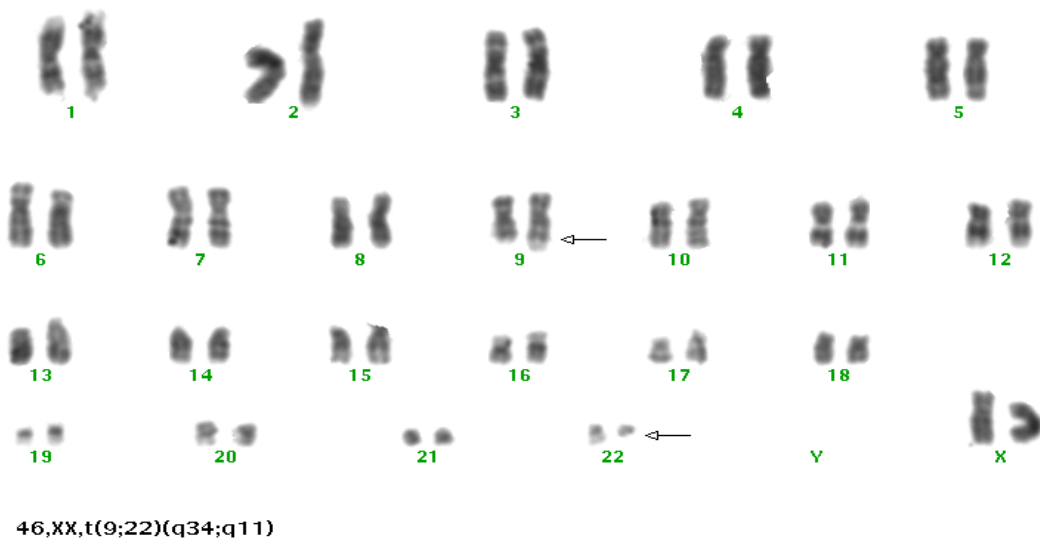
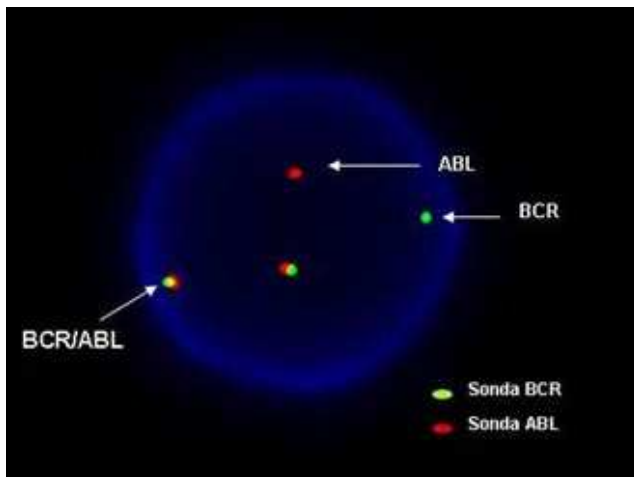


Fig. 8: Resultat d'una prova de citogenètica amb el cromosoma Philadelphia

## Hibridació in situ per fluorescència

Aquest és un altre tipus de prova realitzada amb els cromosomes. Per dur a terme aquesta prova s'utilitzen tints fluorescents especials que només s'adhereixen a parts específiques de cromosomes particulars. Aquesta prova pot trobar la majoria dels canvis cromosòmics (com translocacions) que són visibles en un microscopi amb les proves citogenètiques convencionals, però també alguns canvis massa petits per ser vistos amb la prova citogenètica usual.

Aquesta prova es pot realitzar amb sang normal o també amb medul·la òssia i és una prova molt precisa.



En el cas d'aquesta imatge, es pot veure un resultat d'aquesta prova amb el cromosoma Philadelphia positiu. Això ho podem saber perquè el gen ABL, procedent del cromosoma 9, es troba unit amb el gen BCR, procedent del cromosoma 22. En comptes de tenir dos puntets fluorescents separats de colors diferents obtenim un sol puntet del color de la mescla.

Fig. 9: Resultat d'una prova d'hibridació in situ per fluorescència positiva pel cromosoma Philadelphia

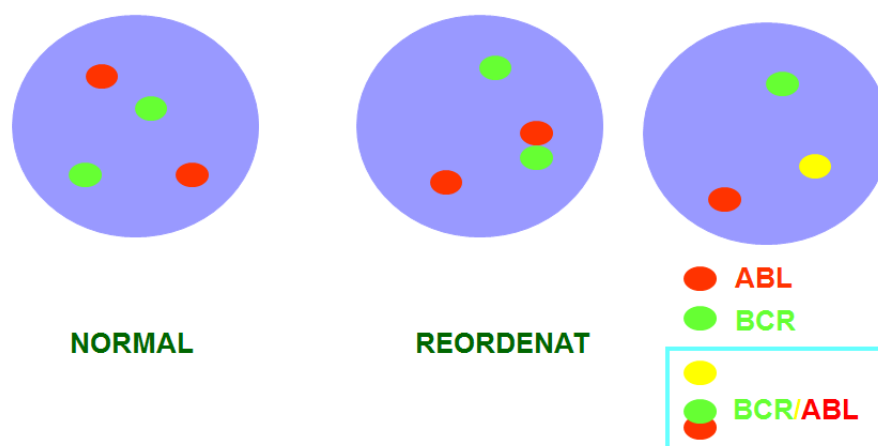


Fig. 10: Interpretació del resultat d'una hibridació in situ per fluorescència positiva pel cromosoma Philadelphia

## **Reacció en cadena de la polimerasa (PCR ) Biologia molecular**

Aquesta és una prova molt sensible d'ADN que pot trobar alguns canvis ens els cromosomes massa petits per poder ser observats en un microscopi. Aquesta prova també pot ser realitzada després del tractament per buscar si hi ha cèl·lules leucèmiques que no s'hagin pogut observar en un microscopi.

### **2.2.4 Classificació**

Per classificar la majoria de càncers s'usen estadis numerats per descriure la seva extensió en el cos basant-se en la mida del tumor i fins a quin punt el càncer s'ha disseminat.

La LLA, d'altra banda, no sol formar masses tumorals. En general, afecta tota la medul·la òssia i, en molts casos, pot haver-se estès a altres òrgans, com ara el fetge, la melsa i els ganglis limfàtics. Per tant, les perspectives pel pacient amb LLA depenen d'altra informació, com el subtipus de LLA, l'edat del pacient, i altres resultats de les proves de laboratori.

S'han utilitzat diferents sistemes per classificar els subtipus de LLA.

#### **\*La classificació FAB (French-American-British)**

A la dècada de 1970, un grup d'experts en leucèmia va dividir la LLA en 3 subtipus, L1, L2 i L3, basats en l'aparença de les cèl·lules al microscopi després de la tinció habitual. Aquest sistema ha estat reemplaçat, ja que les noves proves permeten als metges classificar els subtipus de LLA de manera més acurada.

- LLA - L1: cèl·lules petites i uniformes
- LLA - L2: cèl·lules grans i variades
- LLA - L3: cèl·lules grans i variades amb vacúols

#### **\*Classificació basada en l'immunofenotip**

Els metges han descobert que les proves citogenètiques, la citometria i altres proves donen una informació més detallada sobre el subtipus de LLA i el pronòstic del pacient. Aquestes proves ajuden a dividir la LLA en diferents grups basant-se en l'immunofenotip de les cèl·lules leucèmiques, i es té en compte:

- El tipus de limfòcit (limfòcits B o T) del qual provenen les cèl·lules leucèmiques
- El grau de maduresa de les cèl·lules leucèmiques

Aquests subtipus han reemplaçat la classificació FAB i és l'actual classificació de l'OMS (Organització Mundial de la Salut)

Per poder diferenciar els diferents subtipus de LLA s'estudia la presència dels diferents antígens leucocitaris, que són les proteïnes que es troben a la superfície de la cèl·lula i que s'adquireixen i /o eliminen durant la seva maduració. Aquestes proteïnes s'identifiquen mitjançant la nomenclatura CD (Cluster of differentiation). Per identificar aquests antígens leucocitaris i determinar el subtipus exacte de leucèmia s'utilitza l'aspirat medul·lar.

### LLA de cèl·lules B

La proteïna identificada com a CD19 és el millor marcador del llinatge B, ja que s'expressa en totes les etapes del procés de diferenciació.

- **LLA Pre-B primerenca (o Pro-B) :** 10% dels casos, BI  
TdT, CD19, CD 79a, CD22,
- **LLA comuna:** 50% dels casos, BII  
TdT, CD19, CD 79a, CD22, CD10
- **LLA Pre-B:** 10% dels casos, BIII  
TdT, CD19, CD 79a, CD22, CD10, immunoglobulina citoplasmàtica+ (IgC $\mu$ +) )
- **LLA de cèl·lules B madures (leucèmia de Burkitt):** 4 % dels casos, B IV  
TdT(-), CD19, CD10, CD 79a, CD22, immunoglobulina de superfície+ (IgS $\gamma$ +) )

### LLA de cèl·lules T

Els millors marcadors del llinatge T són CD3, CD7, CD5, CD2. Les LLA de cèl·lules T suposen el 25% dels casos de LLA.

- **LLA Pro-T**
- **LLA Pre-T**
- **Tímica cortical**
- **Tímica madura**

Per poder diferenciar els diferents subtipus de LLA s'estudia la presència dels diferents antígens leucocitaris, que són les proteïnes que es troben a la superfície de la cèl·lula i que s'adquireixen i /o eliminen durant la seva maduració. Aquestes proteïnes s'identifiquen mitjançant la nomenclatura CD.

Els diferents tipus de leucèmia porten a diferents pronòstics, però hi ha altres factors, com els canvis genètics a les cèl·lules leucèmiques, que poden tenir una importància rellevant. Aquests factors són descrits més endavant.

### **Leucèmies mixtes**

En els últims anys s'ha descobert que un petit nombre de leucèmies agudes tenen característiques tant limfoblàstiques com mieloides. Això pot passar de dues maneres. La primera és que cada cèl·lula leucèmica tingui les característiques dels dos tipus, i la segona és que el pacient tingui algunes cèl·lules leucèmiques amb característiques limfoblàstiques i algunes altres amb característiques mieloides. Aquests tipus de leucèmia s'anomena leucèmia de llinatge mixt, LLA amb marcadors mieloides, LMA amb marcadors limfoides o leucèmia aguda bifenotípica.

La majoria d'estudis suggereixen que aquestes leucèmies tenen un pitjor pronòstic que els subtipus estàndard de LLA o LMA, i no tots els metges estan d'acord sobre la manera de tractar-les.

### **\*Factors influents en el pronòstic**

El tractament de la leucèmia ha anat millorant amb el pas dels anys, i una part de la recerca es focalitza en per què alguns pacients tenen més possibilitats de curar-se que altres. Les diferències entre els pacients afecten a la resposta al tractament es diuen factors pronòstics, i ajuden als metges a decidir detalls relacionats amb el tractament de cada pacient. Alguns dels factors són:

**Edat:** els pacients joves solen tenir un pronòstic més favorable que els pacients més grans. No hi ha una franja d'edat concreta establerta, però el pronòstic sol ser més bo en els més joves de 50 anys. En general, com més gran, menys favorable és el pronòstic.



**Recompte inicial de cèl·lules blanques:** els pacients amb un recompte de cèl·lules blanques més baix en el moment del diagnòstic de la leucèmia, sol tenir un pronòstic més bo. Un recompte de cèl·lules blanques seria baix amb menys de 30.000 per la LLA de cèl·lules B i amb menys de 100.000 per la LLA de cèl·lules T.

**Subtipus de LLA:** en general, la LLA de cèl·lules T sol tenir un pronòstic més bo, mentre que la LLA de cèl·lules B madures (leucèmia de Burkitt) té el pitjor pronòstic. Els altres subtipus de LLA de cèl·lules B es troben entre aquests dos extrems. És important però, que això no és igual per a tots els casos.

**Anomalies cromosòmiques:** la presència del cromosoma Philadelphia va associada a un pronòstic menys favorable, i el mateix per la translocació entre els cromosomes 4 i 11. Un cromosoma 8 de més o la falta d'un cromosoma 7 també van associades a un pronòstic menys favorable.

**Resposta a la quimioteràpia:** els pacients que aconsegueixen una remissió completa (sense evidències de leucèmia restant) en 4 o 5 setmanes des de l'inici del tractament solen tenir un pronòstic més favorable que aquells que necessiten més temps.

### **2.2.5 Tractament**

Una vegada s'ha diagnosticat i avaluat la leucèmia, l'equip que s'ocupa del pacient ha de discutir quines opcions de tractament són les més adequades. Aquestes opcions estan determinades pel tipus de leucèmia i els diferents factors que influeixen sobre el pronòstic.

El principal tractament per la LLA és la quimioteràpia, tot i que hi ha altres tractaments, com la cirurgia o la radioteràpia, que es poden utilitzar en circumstàncies especials. L'equip que s'encarrega del tractament de la leucèmia està format per un grup de persones amb diferents funcions. Sovint hi haurà un hematòleg, infermeres, nutricionistes, treballadors socials i altres professionals de la salut.

#### **\*Quimioteràpia**

La quimioteràpia és l'ús de medicaments per tractar el càncer. Normalment aquests medicaments s'injecten en una vena, en un múscul, sota la pell o es prenen per via oral. Els

medicaments viatgen a través del torrent sanguini per arribar a les cèl·lules canceroses de tot el cos. Això fa que la quimioteràpia sigui un tractament útil per càncers com la leucèmia que s'estenen per tot el cos. La majoria de la quimioteràpia no arriba a la zona que envolta el cervell ni a la medul·la espinal, per la qual cosa pot ser necessària la quimioteràpia intratecal, tractament en el qual la quimioteràpia s'injecta al canal espinal, on hi ha el líquid cefaloraquidi.

La quimioteràpia s'administra en cicles, i cada període de tractament ve seguit per un període de descans per permetre que el cos es recuperi.

### **Etapas de la quimioteràpia**

El tractament de quimioteràpia consta de diverses fases abans de que es pugui dur a terme el trasplantament.

#### **Inducció**

L'etapa d'inducció consisteix en la combinació de diversos medicaments quimioteràpics associats o no a radioteràpia. Durant l'administració de la quimioteràpia normalment es produeix una aplàsia, o sigui que es deixen de produir leucòcits, plaquetes i glòbuls vermells degut a que la quimioteràpia no només actua sobre els limfoblasts, sinó que també destrueix les cèl·lules normals de la medul·la òssia. S'administren per aturar el procés de producció de cèl·lules anormals per part de la medul·la òssia. L'objectiu de l'etapa d'inducció és reduir el número de limfoblasts a la medul·la òssia a menys d'un 5%, el que en termes mèdics s'anomena remissió completa. Aquesta fase pot durar aproximadament un mes, i es pot allargar si no s'assoleix l'objectiu.

#### **Intensificació / consolidació**

Consisteix en l'administració de varis cicles curts de quimioteràpia (d'una setmana de duració i separats per 2 o 3 setmanes) en els quals s'utilitzen fàrmacs a dosis altes. En molts casos, en aquests cicles s'administren fàrmacs diferents als utilitzats a la fase d'inducció amb l'objectiu d'assegurar o consolidar la remissió obtinguda, eliminant les cèl·lules leucèmiques residuals. Després d'aquesta fase, si és necessari i possible, es pot realitzar un trasplantament de progenitors hematopoètics.

## **Manteniment**

Etapa en la qual es manté la medul·la òssia lliure de leucèmia a través d'una quimioteràpia constant de menor intensitat però de més durada. Aquesta fase pot durar des de mesos fins a diversos anys.

## **Estat de la leucèmia després de la quimioteràpia**

### **Remissió completa**

Generalment es defineix com l'absència d'evidència de leucèmia després del tractament. Això significa que la medul·la òssia té menys d'un 5% de cèl·lules blàstiques, els recomptes de cèl·lules sanguínies estan dins d'un interval normal i no hi ha altres signes o símptomes de la malaltia. Una remissió molecular completa significa que no hi ha evidència de cèl·lules leucèmiques a la medul·la òssia quan s'utilitzen proves de laboratori molt sensibles com la prova de la reacció en cadena de la polimerasa. Tot i que la leucèmia estigui en remissió, no sempre significa que estigui curada.

### **Malaltia residual mínima**

Terme que s'utilitza després del tractament quan no es poden trobar cèl·lules leucèmiques a la medul·la òssia mitjançant proves de laboratori convencionals però que encara es poden detectar amb proves més sensibles, com la citometria de flux o la reacció en cadena de la polimerasa. Els pacients que es troben en aquest estatus tenen més probabilitats de patir una recaiguda i, en general, un pronòstic menys favorable.

### **Malaltia activa**

Aquest terme significa, o hi ha evidència de que la leucèmia encara és present o que hi ha hagut una recaiguda després del tractament. Perquè parlem de malaltia activa, més del 5% de medul·la òssia ha d'estar composta per cèl·lules blàstiques.

## **Possibles efectes secundaris**

Els medicaments usats per la quimioteràpia ataquen les cèl·lules que es divideixen ràpidament, per això funcionen contra les cèl·lules canceroses. No obstant, hi ha altres cèl·lules al cos que també es divideixen ràpidament. Algunes d'aquestes cèl·lules són les de la medul·la òssia (on es creen les noves cèl·lules sanguínies), les del revestiment de la boca i

dels intestins i les dels fol·licles pilosos. Aquestes cèl·lules també són propenses a ser afectades per la quimioteràpia i això és el que provoca els efectes secundaris.

Els efectes secundaris de la quimioteràpia depenen del tipus i la dosi dels fàrmacs administrats i de la durada de l'administració d'aquests fàrmacs. Alguns dels efectes secundaris comuns són:

- Caiguda del cabell
- Úlceres o llagues a la boca
- Pèrdua de la gana
- Nàusees i vòmits
- Diarrea
- Augment del risc d'infeccions (causat pel baix nivell de glòbuls blancs madurs)
- Fàcil aparició de blaus o hemorràgies (a causa del baix nivell de plaquetes)
- Fatiga (a causa del baix nivell de glòbuls vermells)

Aquests efectes secundaris normalment són temporals i acostumen a desaparèixer després del tractament. Normalment també hi ha maneres de minimitzar aquests efectes secundaris, com fàrmacs per reduir les nàusees i els vòmits. També s'acostumen a utilitzar medicaments per reduir el risc d'infecció degut al baix nombre de glòbuls blancs madurs.

Durant el tractament amb quimioteràpia el pacient també haurà de seguir una sèrie de consells per evitar les infeccions:

- Rentar-se les mans de manera freqüent
- Evitar les fruites fresques, les verdures crues i altres aliments que podrien dur gèrmens.
- Evitar les flors fresques i les plantes per evitar la floridura
- Assegurar-se que les persones en contacte amb ell s'hagin rentat les mans
- Evitar les multituds i les persones malaltes

Per evitar o reduir els blaus deguts a nivells baixos de plaquetes es poden realitzar transfusions de plaquetes. De la mateixa manera es poden fer transfusions de glòbuls vermells

o prendre fàrmacs per reduir la fatiga i la falta d'alè provocades pels nivells baixos de glòbuls vermells.

Alguns dels altres òrgans que poden resultar danyats degut al tractament de quimioteràpia amb certs medicaments són els ronyons, el fetge, els ovaris, els testicles, el cervell, el cor i els pulmons.

Un dels efectes secundaris més greus del tractament de la LLA és un risc més gran de patir leucèmia mieloide aguda (LMA) més endavant. Això només passa en una petita part dels pacients i amb uns certs fàrmacs de quimioteràpia. Amb menys freqüència, les persones curades de leucèmia poden desenvolupar un limfoma no-Hodgkin o altres càncers.

La síndrome de lisi tumoral és un altre dels possibles efectes secundaris de la quimioteràpia. Es pot observar en pacients que abans del tractament tenien un gran nombre de cèl·lules leucèmiques. Quan la quimioteràpia mata les cèl·lules leucèmiques aquestes s'obren i alliberen el seu contingut al torrent sanguini. Això pot saturar els ronyons, que no són capaços de desfer-se de totes aquestes substàncies a la vegada. Això sovint es pot prevenir administrant líquids addicionals durant el tractament i donant certs medicament que ajuden el cos a desfer-se d'aquestes substàncies.

### **\*Teràpia dirigida**

En els últims anys s'han desenvolupat medicaments que es dirigeixen a parts específiques de les cèl·lules canceroses. Aquest medicaments funcionen de manera diferents que els de la quimioteràpia estàndard i sovint tenen efectes secundaris diferents i menys greus. Aquesta teràpia pot ser útil en certs caos de LLA.

Per exemple, els medicaments com Imatinib, Dasatinib i Nilotinib ataquen específicament les cèl·lules que tenen el cromosoma Philadelphia t(9;22)(q34;q11). Els estudis més recents han trobat que afegir un d'aquests medicaments a la quimioteràpia pot ajudar a que hi hagi més pacients que entrin en remissió després del tractament i poden ajudar a evitar que la leucèmia torni a aparèixer. Sobre aquest camp encara queden per fer molts estudis.

Aquests medicaments es prenen diàriament en forma de pastilles. Els possibles efectes secundaris inclouen diarrea, nàusees, dolor muscular, fatiga i erupcions a la pell, generalment lleus. Un efecte secundari comú és la inflor al voltant dels ulls o ens les mans i els peus. Un

altre efecte secundari pot ser un nivell de plaquetes o glòbuls vermells baix a l'inici del tractament.

### **\*Cirurgia**

La cirurgia té un paper molt limitat en el tractament de la LLA, atès que les cèl·lules leucèmiques es disseminen àmpliament per tota la medul·la òssia i els òrgans a través de la sang i no es pot curar mitjançant la cirurgia. A part d'una possible biòpsia de gangli limfàtic normalment no s'utilitza la cirurgia, ni tant sols en el diagnòstic, ja que un aspirat o una biòpsia de medul·la òssia generalment serveixen per diagnosticar la leucèmia.

Sovint però, abans de començar la quimioteràpia la cirurgia és necessària per inserir un petit tub de plàstic, anomenat catèter venós central o dispositiu d'accés venós, en una vena gran. L'extrem del tub es manté sota la pell o sobresurt a la zona del pit o a la part superior del braç. Aquest catèter es deixa en aquest lloc durant tot el tractament per administrar medicaments com la quimioteràpia per via intravenosa i també per prendre mostres de sang. D'aquesta manera es redueix el nombre de punxades que serien necessàries durant el tractament, però és molt important cuidar l'aparell per evitar que la ferida s'infecti.

### **\*Radioteràpia**

La radioteràpia utilitza rajos d'alta energia per destruir les cèl·lules canceroses. Generalment, la radioteràpia no forma part del tractament principal pels pacients de LLA, tot i així, s'utilitza en ocasions determinades:

- A vegades, la radiació s'utilitza per tractar una leucèmia que s'ha estès al cervell i al líquid cefaloraquídi o als testicles.
- Amb freqüència, la radiació a tot el cos és una part important del tractament abans d'un trasplantament de medul·la òssia o de cèl·lules mare de sang perifèrica.
- Es pot utilitzar la radiació per ajudar a reduir el dolor en una àrea del cos envaïda per la leucèmia si la quimioteràpia no ho ha pogut solucionar.

El tipus de radiació que s'utilitza més freqüentment en la LLA és la radioteràpia externa, en la qual una màquina administra un raig de radiació en una part específica del cos. És semblant a

fer-se una radiografia però la radiació és més intensa, tot i així, el procediment per si mateix no és dolorós.

El possibles efectes secundaris de la radioteràpia depenen del lloc on s'apliqui la radiació. És possible que es perdi pèl i que es produeixin canvis similars als d'una cremada del sol en l'àrea tractada. Algunes vegades la radiació a l'abdomen pot provocar nàusees, vòmits o diarrea. Quan la radiació inclou grans parts del cos, els efectes poden incloure cansament i un recompte de cèl·lules sanguínies més baix.

### **\*Quimioteràpia + trasplantament de cèl·lules mare**

Les dosis convencionals de quimioteràpia no sempre poden curar la LLA. Tot i que una dosi major de medicaments de quimioteràpia seria més eficaç, no s'administra perquè podrien causar un dany greu a la medul·la òssia. Això podria causar infeccions potencialment fatals, hemorràgies i altres problemes deguts al baix nombre de cèl·lules sanguínies.

Un trasplantament de cèl·lules mare permet que els metges facin servir dosis més altes de quimioteràpia, i algunes vegades radioteràpia. Després d'acabar aquests tractaments, el pacient rep un trasplantament de cèl·lules mare productores de sang per restablir la medul·la òssia, que havia quedat danyada pels medicaments.

Per poder realitzar el trasplantament, el pacient primer haurà de rebre quimioteràpia durant un temps. El pacient rebrà quimioteràpia d'inducció a la remissió, i una vegada assoleixi una remissió completa rebrà quimioteràpia d'intensificació o consolidació. Després d'aquesta etapa del tractament, serà possible rebre un trasplantament.

### **Tipus de trasplantaments**

Hi ha dos tipus principals de trasplantaments de cèl·lules mare: el trasplantament al·logènic i l'autoempelt. La diferència es troba en la font de les cèl·lules mare productores de sang.

#### **Trasplantament al·logènic**

En un trasplantament al·logènic, les cèl·lules mare provenen d'una altra persona. El tipus de teixit del donant (també conegut com el tipus HLA) necessita ser el més semblant possible al tipus de teixit del pacient per disminuir el risc de que hi hagi rebuig. Normalment aquest

donant és el germà o la germana, si és compatible. Si no hi ha germans compatibles, les cèl·lules poden provenir d'un donant no relacionat amb un tipus HLA compatible, un donant voluntari.

Un trasplantament al·logènic pot ser més eficaç que un autoempelt degut a l'anomenat "efecte d'empelt contra leucèmia". Quan les cèl·lules immunitàries de donant s'administren en l'organisme per infusió, pot ser que reconeguin les cèl·lules leucèmiques romanents com a estranyes i procedeixin a atacar-les. Aquest efecte no passa en l'autoempelt.

El trasplantament al·logènic és el tipus de trasplantament per la LLA quan és possible realitzar-lo, però el seu ús està limitat degut a la necessitat d'un donant compatible. El seu ús també està limitat pels seus efectes secundaris, que sovint són massa greus per a persones de més de 55 anys o per aquelles persones que presentin altres problemes de salut.

És possible que algunes persones majors de 55 d'edat no puguin tolerar un trasplantament al·logènic convencional, en el qual s'utilitzen altes dosis de quimioteràpia. No obstant això, és possible que es puguin sotmetre a un trasplantament no mieloblatiu, també conegut com a mini trasplantament o trasplantament d'intensitat reduïda, en el qual reben menors dosis de quimioteràpia i radiació que no destrueixen completament les cèl·lules de la medul·la òssia. Aquests pacients llavors reben cèl·lules mare d'un donant, aquestes cèl·lules entren al cos i estableixen un nou sistema immunològic, que considera les cèl·lules leucèmiques com a estranyes i les ataca, el que s'anomena efecte "empelt contra leucèmia".

Les cèl·lules mare per a un trasplantament al·logènic es poden obtenir de diferents maneres segons la seva procedència:

### **Medul·la òssia**

Les cèl·lules mare de la medul·la òssia s'obtenen mitjançant múltiples puncions a les dues crestes ilíiaques posteriors(ossos de la part posterior del maluc). Aquestes puncions es realitzen sota l'efecte d'anestèsia general, tot i que en alguns casos es pot realitzar amb anestèsia epidural. El procediment habitualment dura entre 2 i 3 hores. En la majoria de casos es reposa el volum de sang extreta mitjançant una autotransfusió durant el procediment amb sang del propi donant extreta uns dies abans. Addicionalment, els donants reben ferro per via



oral durant un parell de mesos. L'efecte secundari més freqüent és un dolor a les zones de la punció que pot persistir unes 24 hores i que es controla amb analgèsics per via oral.

### **Sang perifèrica**

En condicions normals, la quantitat de cèl·lules mare que circulen per la sang és molt escassa. Tot i així, és possible augmentar-ne la quantitat fent-ne sortir grans quantitats des de la medul·la cap a la sang, on poden ser recollides sense necessitat d'anestèsia general.

Per aconseguir-ho, prèviament a la seva recollida, els donants han de rebre durant quatre o cinc dies una injecció diària de G-CSF. Aquest fàrmac, una modalitat artificial d'una proteïna que es troba al cos de forma natural, és capaç de fer sortir les cèl·lules mare de la medul·la òssia a la sang. La majoria de donants toleren molt bé el G-CSF, tot i que pot causar molèsties com cansament, mal de cap, dolors als ossos i músculs o símptomes similars als de la grip. Aquests afectes secundaris són lleus i transitoris.

Una vegada les cèl·lules mare es troben a la sang perifèrica es recullen mitjançant un procediment anomenat afèresis. Aquest procediment consisteix en extreure sang del donant que es processa en una màquina que separa les cèl·lules mare i retorna els elements restants de la sang al donant per l'altre braç. Aquest procediment dura aproximadament 3 hores, té escassos efectes secundaris i no necessita anestèsia general.

### **Sang de cordó umbilical**

La sang del cordó umbilical conté de forma natural una gran quantitat de cèl·lules mare que poden ser utilitzades per un trasplantament. Després del part, una vegada s'ha tallat el cordó umbilical, és possible recollir la sang que queda en el cordó i la placenta i que, en condicions normals no s'utilitzaria per res i es llençaria. Una vegada extretes les cèl·lules són crio preservades per llavors poder-se utilitzar en un trasplantament. Aquest procediment no comporta cap risc per la mare ni pel recent nascut.

El principal inconvenient d'aquesta font és que, tot i l'elevada concentració de cèl·lules mare, el volum és petit, per tant, la quantitat total de cèl·lules progenitores obtinguda no és suficient per un pacient adult amb un pes corporal elevat. Per això la utilització d'aquesta tècnica queda limitada a nens i adults de poc pes.

La sang de cordó umbilical, després de superar un control de qualitat, s'emmagatzema en els bancs de cordó umbilical, on pot ser sol·licitada per a un pacient concret. Actualment, Espanya és el segon país del món en número d'unitats de sang de cordó emmagatzemades.

### **Autoempelt**

En un autoempelt, les cèl·lules mare del mateix pacient s'extrauen de la seva medul·la òssia o de sang perifèrica, llavors es congelen i es guarda mentre el pacient rep el tractament. Després del tractament el pacient rep les seves cèl·lules mare.

Abans de ser congelades, les cèl·lules mare són tractades en un laboratori mitjançant un procés anomenat purga, per intentar eliminar totes les cèl·lules leucèmiques de la mostra. El problema dels autoempelts és que és difícil separar les cèl·lules mare normals de les cèl·lules leucèmiques en les mostres de medul·la òssia o de sang, i tot i el purgat existeix el risc de tornar a implantar algunes cèl·lules leucèmiques durant el trasplantament.

### **Compatibilitat HLA**

Hi ha molts factors que determinen de quina manera el sistema immunològic distingeix entre el que és propi i el que és aliè, però el més important per als trasplantaments de medul·la òssia és el sistema d'antígens leucocitaris humans (HLA per les seves sigles en anglès). Els antígens leucocitaris humans són proteïnes que es troben a la superfície de la majoria de les cèl·lules. Aquests antígens determinen el tipus de teixit d'una persona, que és diferent del tipus de sang de la mateixa persona.

Cada persona té un número determinat de parells d'antígens HLA, els més coneguts dels quals són A, B, C, DR, DQ i DP. De cada parella d'antígens, un ha estat heretat del pare i l'altre de la mare, i passem un antigen de cada parella als nostres fills. Quan els metges estudien la compatibilitat entre donant i receptor intenten comptabilitzar aquests antígens i trobar un donant amb les màximes similituds.

La compatibilitat HLA entre el donant i el receptor (només en casos de trasplantament al·logènic) té un paper molt important en determinar si el trasplantament funcionarà. La millor compatibilitat és quan tots els antígens HLA són iguals (compatibilitat 6 de 6). En

aquests trasplantaments hi ha una probabilitat més petita de que hi hagi complicacions. Aquesta és la compatibilitat ideal que es busca, però es poden arribar a realitzar trasplantaments amb compatibilitat 4 de 6.

En familiars, la millor opció per trobar una compatibilitat alta és en un germà del pacient, que pot ser que tingui tots els antígens iguals. Quan s'han de buscar donants no emparentats, normalment s'analitzen més dels 6 antígens HLA bàsics, per reduir el risc de la malaltia de l'empelt contra l'hoste. Normalment s'analitzen cinc parells d'antígens per intentar aconseguir una compatibilitat 10 de 10.

### **Procediment del trasplantament**

Una vegada ingressat, el pacient rep altes dosis de quimioteràpia i a vegades també radioteràpia. Aquests tractaments tenen com a objectiu destruir totes les cèl·lules canceroses del cos, però també destrueixen les cèl·lules normals de la medul·la òssia i el sistema immunològic. Una vegada administrats aquests tractaments, les cèl·lules mare s'administren com una transfusió sanguínia. Aquestes cèl·lules mare s'estableixen a la medul·la òssia del pacient durant els següents dies i comencen a produir noves cèl·lules sanguínies.

En un trasplantament al·logènic, es pot administrar al pacient medicaments per evitar que el nou sistema immunològic ataquí el cos, o sigui, la malaltia de l'empelt contra l'hoste. Durant les següents setmanes, el pacient probablement presentarà nivells molt baixos de cèl·lules sanguínies i segurament se li hauran d'administrar antibiòtics, transfusions de glòbuls vermell o plaquetes, altres medicaments etc. Normalment, durant les dues setmanes després del trasplantament, les cèl·lules mare comencen a produir nous glòbuls blancs, seguidament de noves plaquetes i nous glòbuls vermells.

Degut a l'alt risc d'infeccions greus immediatament després del trasplantament, els pacients es mantenen aïllats per protegir-los, sobretot de l'exposició als gèrmens, fins que els recomptes de glòbuls blancs són acceptables.

### **Quimerisme**

És una situació que es dona en els trasplantaments de progenitors hematopoètics al·logènics. El quimerisme és la coexistència en un mateix organisme de poblacions cel·lulars originàries

de dos individus diferents genèticament. El receptor del trasplantament posseeix cèl·lules hematopoètiques del donant.

L'estudi del quimerisme hematopoètic s'ha convertit en una important eina clínica d'avaluació de l'èxit o el fracàs del trasplantament de progenitors hematopoètics. Es pot conèixer si el sistema hematopoètic del donant ha sigut capaç d'implantar-se en el receptor.

Després del trasplantament, mitjançant l'aspirat medul·lar, s'estudia el quimerisme per veure quin tant per cent de les poblacions cel·lulars són del receptor i quin altre tant per cent continuen sent del donant. Quan hi ha quimerisme complet del donant el trasplantament ha estat realitzat amb èxit i el receptor ja posseeix les cèl·lules hematopoètiques del donant.

Una vegada la medul·la òssia del receptor ja realitza l'hematopoesi a partir de les cèl·lules del donant ja no es parla de rebuig. Així i tot, com que el sistema immunitari del receptor a partir del quimerisme complet funciona amb cèl·lules d'un altre organisme, és possible que aquestes ataquin al cos del propi receptor. Aquest problema s'anomena malaltia de l'empelt contra l'hoste.

### **Malaltia de l'empelt contra l'hoste**

Per anomenar aquesta malaltia s'utilitzen les sigles EICH, del castellà 'Enfermedad del Injerto Contra el Huésped', o les sigles GVHD de l'anglès 'Graft-Versus-Host Disease'.

Les diferències entre les cèl·lules del donant i els teixits del receptor sovint provoquen que les cèl·lules T (tipus de glòbuls blancs) del donant reconeixin els teixits corporals del receptor com a estranys. Quan passa això, les cèl·lules recentment trasplantades ataquen el cos del receptor del trasplantament.

L'EICH aguda es desenvolupa generalment durant els tres primers mesos després del trasplantament, mentre que l'EICH crònica sol començar tres mesos després del trasplantament i pot durar tota la vida.

Les àrees que l'EICH afecta amb més freqüència són la pell, el fetge i el tub digestiu del pacient, però també pot afectar altres àrees. Els símptomes més comuns de l'EICH són erupcions greus a la pell i diarrea greu. Si afecta al fetge pot causar icterícia, la pell i els ulls

agafen un color grogós, o fins i tot insuficiència hepàtica. L'EICH també pot causar danys als pulmons i produir debilitat i dolors musculars.

Un factor positiu però, és que l'EICH pot causar l'efecte 'empelt contra leucèmia'. D'aquesta manera, totes les cèl·lules leucèmiques residuals després de la quimioteràpia i/o la radioteràpia poden ser destruïdes per les cèl·lules immunològiques del donant.

Com a part del trasplantament, per intentar evitar l'EICH s'administren medicaments que debiliten el sistema immunològic, encara que aquests també poden causar els seus propis efectes secundaris.

## **MARC PRÀCTIC**

## **3 CAS D'UN PACIENT DE LLA**

### **3.1 Introducció**

En aquesta part del treball estudiaré el cas de leucèmia del meu tiet a partir dels informes d'alta de cada ingrés a l'hospital i amb l'ajuda de la informació bibliogràfica recollida.

### **3.2 Dades útils**

Per poder interpretar alguns dels resultats d'anàlisis i altres proves, és de gran utilitat tenir a mà els valors normals d'alguns dels components de la sang que es poden veure alterats degut a la leucèmia o al tractament.

- Leucòcits: 4.000 - 10.000 / mm<sup>3</sup> de sang
- Plaquetes: 150.000 - 400.000 / mm<sup>3</sup> de sang
- Glòbuls vermells: 3,8 - 5,5 milions / mm<sup>3</sup> de sang

### **3.3 Antecedents**

Els antecedents mèdics són dades que poden tenir una importància rellevant segons el cas, i consten en cada informe hospitalari. Abans de ser diagnosticat de leucèmia el pacient presentava aquests antecedents.

#### **\*Antecedents familiars**

La mare del pacient va morir als 38 anys per esclerosi múltiple. El pare, de 67 anys, presenta H.T.A. (hipertensió arterial), hiperlipèmia (nivell elevat de lípids a la sang) i hiperuricèmia (elevada concentració d'àcid úric al plasma).

El pacient té una filla de quatre anys sana.

#### **\*Antecedents personals**

Pacient de 38 anys, sense cap hàbit tòxic ni al·lèrgies. Treballa d'aparellador. Va ser diagnosticat als 16 d'H.T.A.. Presentava hidronefrosi dreta per estenosi de l'òstium pielo-uretral dret, que és una inflamació del ronyó per constricció o estrenyiment de l'orifici on

s'ajunten el ronyó i l'urèter. A l'any 1992, amb 22 anys, es va practicar una nefrectomia dreta (extirpació del ronyó dret). Des de llavors ha estat amb la tensió arterial normal i no ha precisat cap tractament.

### **3.4 Informe de salut laboral**

Tot just dos mesos abans de la detecció de la leucèmia, el futur pacient es va sotmetre a uns anàlisis i unes proves per l'informe de salut laboral. Aquest informe va ser emès el 24/01/2008.

Els resultats d'aquestes proves el qualificaven com a apte per treballar d'aparellador i els anàlisis no mostraven cap anomalia. El nombre de leucòcits i plaquetes, exposats a sota, es situaven entre els valors normals d'aquestes cèl·lules.

- Leucòcits: 8.810/mm<sup>3</sup>
- Plaquetes: 217.000/mm<sup>3</sup>

### **3.5 Detecció i tractament de la leucèmia**

#### **3.5.1 Hospital Josep Trueta de Girona**

##### **\*Abans de l'ingrés - què fa sospitar que pot ser leucèmia aguda?**

El pacient va ingressar a l'hospital Josep Trueta de Girona el dia 3 d'abril del 2008 per avaluar una possible leucèmia aguda. Abans d'aquest ingrés, el pacient havia presentat diversos símptomes i malalties que van portar al seu metge de capçalera a fer-lo ingressar a l'hospital amb la sospita de que es podia tractar d'una leucèmia aguda.

A l'octubre i al desembre del 2007 el pacient havia presentat dos episodis d'infecció urinària que s'havien tractat amb antibioteràpia oral. Més endavant havia presentat astènia progressiva i dolors ossis erràtics intermitents sobretots als genolls, turmells i a la regió cervical de la columna, que milloraven amb Ibuprofè. El dia 12 de març de 2008 el pacient havia presentat una nova infecció urinària amb hematúria. Degut a aquesta infecció amb hematúria es va realitzar un hemograma, que va sortir estrictament normal i es va tractar la infecció amb Zinnat, un antibiòtic. Els valors rellevants en l'hemograma eren els leucòcits, 15.400/mm<sup>3</sup>, i



les plaquetes, 158.000/mm<sup>3</sup>. Aquí encara no es mostrava cap evidència de leucèmia, tot i que els leucòcits estaven en uns valors bastant superiors als habituals, molt probablement pel tractament amb l'antibiòtic. Degut a la persistència de l'astènia intensa i els dolors ossis es va realitzar un nou hemograma el dia 1 d'abril de 2008, on s'evidenciava un nombre de plaquetes molt baix, 38.000/mm<sup>3</sup> i la presència de cèl·lules blàstiques. Degut a aquest resultat el pacient va ser ingressat a l'hospital Josep Trueta de Girona per avaluar el que sospitaven que era una leucèmia aguda.

#### **\*Ingrés per avaluació i tractament d'una possible leucèmia aguda**

El pacient va ingressar a l'hospital Josep Trueta de Girona el dia 4 d'abril de 2008 i va ser donat d'alta el dia 9 de maig de 2008.

#### **Avaluació**

Una vegada ingressat a l'hospital Josep Trueta es van realitzar diverses proves al pacient per confirmar la leucèmia aguda i determinar-ne el subtipus.

L'exploració física era normal, amb hematomes disseminats a les extremitats inferiors.

L'aspirat medul·lar va evidenciar clarament que era leucèmia i va permetre determinar-ne el tipus amb aquestes dades:

Infiltració 95% per blastes limfoides. Aquesta dada determinava que es tractava d'una leucèmia limfoblàstica aguda (LLA), perquè les cèl·lules immadures o blasts eren de l'estirp limfoide.

Els marcadors CD d'aquestes cèl·lules blàstiques van determinar el subtipus de LLA. Els marcadors eren CD 10, CD 19, CD 34, CD 66, CD 79a, TdT i cadenes mu ( $\mu$ ) positius. Aquestes dades determinaven que la LLA era de cèl·lules B i les cadenes mu positives determinaven que la maduresa dels limfòcits B era Pre-B.

A la prova de citogenètica els resultats van ser: 46, XY, t(9;22)(q34;11) [17] / 46, XY [3]. Això significava que, de les 20 metafases analitzades, 17 presentaven l'alteració cromosòmica coneguda com a cromosoma Philadelphia i les altres 3 eren normals.

Amb els resultats d'aquestes proves doncs, el diagnòstic del pacient hauria d'haver estat leucèmia limfoblàstica aguda de fenotip Pre-B i amb el cromosoma Philadelphia positiu. Tot i així, a l'informe donen com a diagnòstic una leucèmia limfoblàstica aguda de fenotip B comú, una fase de maduració dels limfòcits B anterior a Pre-B, on encara no hi ha presència de cadenes mu positives. Aquesta discordança sembla que només es pot explicar com un error en l'informe de l'hospital Josep Trueta de Girona. Tot i així, sembla ser que és un detall amb poca transcendència, perquè actualment, quan una LLA presenta el cromosoma Philadelphia positiu, segons la OMS s'ha de classificar com a LLA amb alteració citogenètica recurrent t(9;22), independentment de l'immunofenotip.

Amb el diagnòstic d'aquest tipus de leucèmia, es va optar per dur a terme les dues primeres fases de la quimioteràpia, inducció i intensificació, i si la resposta al tractament era l'adequada i s'aconseguia una remissió completa, realitzar un transplantament de progenitors hematopoètics posterior.

En aquest moment, el pacient només va ser informat del tractament de quimioteràpia, deixant per més endavant la informació sobre la possibilitat d'un transplantament, ja que el procés era molt llarg i la quantitat d'informació molt gran.

## Tractament

L'endemà de l'ingrés, el dia 4 d'abril de 2008, es va procedir a implantar un catèter venós central de 3 vies, amb una transfusió prèvia de concentrats de plaquetes.

Aquell mateix dia es va iniciar el tractament amb quimioteràpia. La fase d'inducció va durar quatre setmanes més uns dies per poder realitzar una retirada del medicament a poc a poc. El tractament de quimioteràpia d'inducció es va combinar amb dues dosis de quimioteràpia intratecal.

El tractament de quimioteràpia convencional es va combinar amb la teràpia dirigida amb Imatinib, perquè aquest medicament ataca específicament les cèl·lules amb el cromosoma Philadelphia. El tractament amb teràpia dirigida té la funció d'induir a la remissió més fàcilment i ràpidament que si s'utilitzés únicament la quimioteràpia convencional.

La tolerància al tractament va ser bona. Durant el tractament va presentar dues infeccions bacterianes que van ser tractades amb antibiòtics. A la segona setmana de quimioteràpia va presentar neutropènia absoluta ( falta de neutròfils) que va haver de ser tractada amb G-CSF, un modificador de la resposta biològica que estimula la producció de granulòcits, entre els quals es troben els neutròfils.

El pacient va ser donat d'alta el dia 9 de maig de 2008, pendent de tornar a ingressar la setmana següent per fer un aspirat medul·lar. El mateix 9 de maig va néixer la seva filla petita, la Marta.

### **\*Ingrés per avaluar la LLA després de la quimioteràpia d'inducció**

El pacient va ingressar el 13 de maig de 2008 i va ser donat d'alta el mateix dia després de realitzar un aspirat medul·lar i avaluar el seu estat després de la quimioteràpia d'inducció.

El pacient estava totalment asimptomàtic i l'exploració física era normal. Es va realitzar un hemograma amb resultats de plaquetes i leucòcits dins els valors normals.

L'aspirat medul·lar va evidenciar una remissió completa citològica, citogenètica i molecular. Durant l'ingrés es va retirar el catèter venós central.

### **\*Implantació del reservori**

El pacient va ser sotmès a cirurgia a nivell ambulatori el dia 19 de maig de 2008 per poder implantar un reservori tipus Port-A-Cath per la vena subclàvia dreta en substitució del catèter venós central retirat durant l'últim ingrés.

Port-A-Cath és un catèter que s'introdueix sota la pell en el tòrax del pacient amb un tub que va a una vena central. Normalment s'implanta a la vena subclàvia. Té una funció doble. En primer lloc, s'utilitza per l'administració de medicaments (principalment quimioteràpia oncològica) i a més, s'utilitza per facilitar l'extracció de mostres de sang.

Es compon d'un tubet i un reservori de titani amb silicona que es pot palpar sota la pell i que es punxa amb agulles especials.

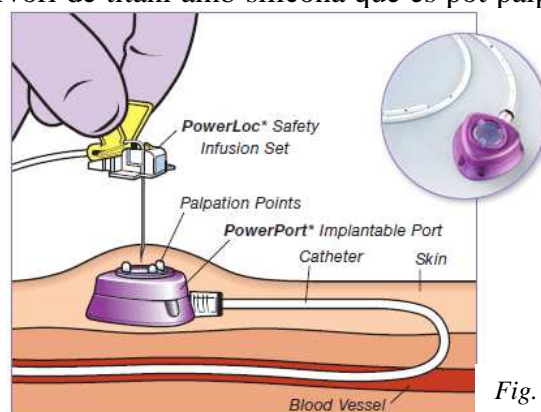


Fig. 11: Reservori tipus Port-A-Cath

### **\*Quimioteràpia d'intensificació**

Una vegada el pacient es troba asimptomàtic i la seva medul·la ha entrat en remissió completa es procedeix a la fase d'intensificació de la quimioteràpia.

El pacient va rebre 5 cicles de quimioteràpia d'intensificació durant aproximadament 3 mesos.

#### **26/05/2008 - 03/06/2008**

El pacient va ingressar perquè se li administrés el primer cicle de la quimioteràpia d'intensificació i tractament de quimioteràpia intratecal. També es va continuar amb el tractament amb Imatinib de la teràpia dirigida.

El pacient va rebre dues transfusions de concentrats d'hematies durant l'ingrés.

Com a resultat del tractament quimioteràpic el pacient va presentar parestèsies, a les extremitats inferiors i més lleus a les extremitats superiors.

Durant aquest ingrés es va infectar la ferida quirúrgica de la implantació del reservori per *Staphylococcus Aureus* resistent a la meticil·lina (MARSa) i es va tractar amb antibiòtics.

#### **17/06/2008 - 20/06/2008**

El pacient va ingressar per rebre el segon cicle de la quimioteràpia d'intensificació i va rebre dues transfusions de concentrats d'hematies durant l'ingrés.

En comptes d'Imatinib, se li va administrar Dasatinib, un altre dels fàrmacs de la teràpia dirigida que ataca concretament a les cèl·lules amb el cromosoma Philadelphia. El canvi es va efectuar perquè el pacient presentava vòmits després de la ingesta d'Imatinib.

En l'exploració neurològica es va detectar en el pacient Polineuropatia mixta sensitiva motora a les extremitats, de predomini en les inferiors, com a conseqüència del tractament quimioteràpic. El diagnòstic es va confirmar mitjançant un electromiograma (E.M.G.)

#### **27/06/2008 - 14/07/2008**

El pacient va ingressar per febre de més de 38° durant una transfusió d'hematies. Una vegada ingressat va iniciar un quadre amb els següents símptomes:

- Debilitat a les extremitats inferiors i problemes de la fonació i la deglució.
- Rigidesa de la nuca i tetraparesia. Dolor amb la palpació de la massa muscular.
- Paràlisi progressiva ascendent amb afectació bulbar.

El diagnòstic per aquest quadre va ser la síndrome de Guillain-Barré durant l'aplàsia del segon cicle del tractament d'intensificació.

El pacient va ser tractat amb IgEV (immunoglobulines endovenoses) i va presentar una milloria progressiva en el curs dels dies posteriors, amb recuperació de les funcions motores.

Com que el pacient encara mostrava símptoma febril, es fer sospitar la persistència de la infecció per MARSa a la ferida quirúrgica per l'implant del reservori, i es va tornar a tractar amb antibiòtic. També es va optar per retirar el reservori.

#### **27/07/2008 - 28/07/2008**

El pacient va ingressar per rebre el tercer cicle de la quimioteràpia d'intensificació i va rebre dues transfusions de concentrats d'hematies durant l'ingrés.

El pacient continuava presentant Polineuropatia mixta sensitiva motora a les extremitats.

Juntament amb la quimioteràpia d'intensificació es va administrar quimioteràpia intratecal i teràpia dirigida amb Dasatinib, com en l'últim cicle.

L'aspirat medul·lar va continuar mostrant una medul·la en remissió completa.

#### **05/08/2008 - 08/08/2008**

El pacient va ingressar per rebre el quart cicle de la quimioteràpia d'intensificació. La quimioteràpia es va complementar amb teràpia dirigida amb Dasatinib.

El pacient continuava presentant Polineuropatia mixta sensitiva motora a les extremitats.

**13/08/2008 - 22/08/2008**

El pacient va ingressar per fer un control de l'aplàsia posterior al quart cicle de la quimioteràpia d'intensificació.

L'exploració neurològica evidenciava que la Polineuropatia mixta sensitiva motora a les extremitats ja s'estava resolent.

El pacient va haver de ser tractat amb G-CSF, per estimular la producció de leucòcits. També va precisar transfusió de 8 unitats de concentrats d'hematies i 5 unitats de concentrats de plaquetes.

Al no disposar de donadors familiars H.L.A. compatibles, es va activar la recerca de donant no emparentat i de sang de cordó.

**28/08/2008 - 03/09/2008**

El pacient va ingressar per rebre el cinquè cicle del tractament de quimioteràpia d'intensificació juntament amb quimioteràpia intratecal i teràpia dirigida amb Dasatinib. Durant l'ingrés es van transfondre dues unitats de concentrats d'hematies.

Degut a la persistència de MARSa a la ferida quirúrgica d'implantació del reservori ja retirat, es va continuar amb l'antibioteràpia.

L'exploració neurològica evidenciava que la Polineuropatia mixta sensitiva motora a les extremitats continuava resolent-se progressivament.

L'aspirat medul·lar va continuar mostrant una medul·la en remissió completa.

### **3.5.2 Període d'espera**

Amb l'alta del dia 3 de setembre va finalitzar la fase d'intensificació de la quimioteràpia. A partir d'aquest moment, el pacient va haver d'esperar per poder ingressar a l'hospital Germans Trias i Pujol, també anomenat Can Ruti, on estava previst realitzar-li un trasplantament. El pacient va haver d'esperar durant aproximadament dos mesos perquè hi

hagués disponibilitat a l'hospital. Durant aquest temps va continuar amb la medicació per mantenir la medul·la en remissió completa.

### **3.5.2 Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona**

#### **\*Ingrés per realitzar el trasplantament de progenitors hematopoètics**

El pacient va estar ingressat durant 3 mesos, des del 26 d'octubre de 2008 fins al 26 de gener de 2009, i durant aquest període va haver de rebre dos trasplantaments.

#### **Medi d'hospitalització i profilaxis**

Des del primer dia el pacient va ser hospitalitzat en una habitació de flux laminar d'aire filtrat amb aïllament respiratori i cutani.

Aquest tipus d'habitacions es troben en una part de l'última planta de l'hospital Germans Trias i Pujol únicament dedicada als pacients que necessiten aquest grau d'aïllament. Per accedir a aquesta part de la planta s'ha d'utilitzar un timbre i només hi poden entrar un familiar a la vegada i els metges i les infermeres. Un cop al passadís el visitant s'ha de rentar les mans amb un desinfectant, posar bata, barret, polaines, màscara i guants.

L'habitació té un aspecte normal com les altres, però una vegada passada una zona amb el lavabo i una butaca, trobem una paret de vidre que aïlla al malalt. Aquesta paret té una porta per la qual es pot accedir al pacient o per la qual el pacient pot sortir per anar al lavabo o dutxar-se. Sempre s'han d'evitar sortides innecessàries del pacient de la càmera amb el vidre, ja que aquesta zona té un sistema de filtració d'aire individual.

Durant els dies previs al trasplantament, el pacient va ser sotmès a diferents mesures de profilaxi, o sigui que va rebre els tractaments de condicionament i preventius adequats abans del trasplantament de progenitors hematopoètics.

- Profilaxi general, amb antibiòtic, antifúngic, antiviral etc.
- Profilaxi de la malaltia de l'empelt contra l'hoste
- Profilaxi amb quimioteràpia durant 5 dies
- Profilaxi del sistema nerviós central amb dues dosis de quimioteràpia intratecal

### **Primer trasplantament de progenitors hematopoètics**

El dia 7 de novembre de 2008 el pacient va rebre el un trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics de sang de cordó umbilical, sense presentar incidències. La compatibilitat de la unitat de cordó umbilical era 6/6.

A partir d'aquell moment el pacient, que està completament en fase d'aplàsia, ha d'esperar uns dies per veure si la medul·la òssia comença a respondre. Quan s'aconsegueix una resposta medul·lar acceptable el pacient pot sortir de la càmera, però mentre això no es produeixi, si en surt corre el risc de patir qualsevol malaltia infecciosa perquè no té sistema immunològic.

El mielograma que es va realitzar al pacient el 28 de novembre encara presentava una medul·la aplàstica, o sigui sense resposta de producció cel·lular. El quimerisme era un 68% del donant i un 32% del receptor.

El mielograma que es va realitzar al pacient el 9 de desembre revelava l'absència de les sèries eritropoètica, granulopoètica i megacariocítica, resultat compatible amb una fallada de l'empelt. El quimerisme era un 85% del donant i un 15% del receptor.

El mielograma realitzat el 19 de desembre revelava una medul·la òssia hipercel·lular i confirmava la fallada de l'empelt. El quimerisme era d'un 39% del donant i un 61% del receptor.

La situació era la següent: l'empelt havia fallat, però no hi havia rebut, per tant el pacient continuava en aplàsia sense produir glòbuls blancs. En aquesta situació el pacient no podia sortir de la càmera i es va haver de plantejar un segon trasplantament.

### **Altres complicacions post-trasplantament**

Durant aquesta fase d'aplàsia a l'espera d'una resposta el pacient va presentar complicacions. El 8 de novembre, el dia després del trasplantament, el pacient va presentar una sèpsia amb tendència a la hipotensió per *Staphylococcus epidermidis* resistent a la cloxacil·lina, amb una bona evolució clínica amb tractament d'ampli espectre.



El 19 de desembre va presentar una altra sèpsia per *Staphylococcus epidermidis*, que va ser tractada amb antibiòtic.

També va presentar hiperbilirrubinèmia, segurament secundària a la sèpsia; hemorràgia nasal, deguda a la falta de plaquetes; mucositis oral de grau I, i intestinal de grau II, amb vòmits, diarrees i dolor abdominal.

### **Decisió referent al 2n trasplantament**

Després de l'últim mielograma del 19 de desembre que confirmava la fallada de l'empelt, el pacient es trobava en una situació molt delicada. Ja portava 52 dies a la càmera d'aïllament, quan el període aproximat d'estada ronda els 30 dies, però no el podien treure d'allà fins que no comencés a fabricar glòbuls blancs. Necessitaven realitzar un altre trasplantament.

Aquesta part no consta als informes, però els metges van estar debatent la millor opció. Hi havia una unitat de cordó umbilical que havia de venir d'Austràlia, però es va acabar optant per realitzar un trasplantament de progenitors hematopoètics de sang perifèrica del pare del pacient, amb qui tenia una compatibilitat 8/10.

Aquesta opció s'havia descartat quan es va realitzar el primer trasplantament perquè la compatibilitat no era la més adequada, però aquesta vegada necessitaven que el pacient comencés a fabricar glòbuls blancs, i van decidir que una vegada el poguessin treure de la càmera, que era la necessitat més essencial, ja es preocuparien del rebuig i s'estudiarien les possibilitats. Aquesta decisió va ser consentida per la dona del pacient el 6 de gener de 2009, quan el pacient ja portava 68 dies a la càmera d'aïllament.

### **Segon trasplantament de progenitors hematopoètics**

Per segona vegada, el pacient va ser sotmès a les mesures de profilaxi general i de profilaxi de la malaltia de l'empelt contra l'hoste, però no va rebre més quimioteràpia. Aquest tractament es va realitzar entre el 7 i el 12 de gener de 2009.

El dia 14 de gener de 2009 es va procedir a la infusió de progenitors hematopoètics de sang perifèrica del pare del pacient.

Com a complicació a aquest segon trasplantament, el pacient va presentar una sèpsia per *Staphylococcus haemolyticus* el dia 9 de gener, que va tenir una bona evolució clínica i va ser tractada amb antibiòtics.

Al cap de deu dies del trasplantament, entre el 24 i el 25 de gener, el pacient va començar a remuntar la xifra de granulòcits.

Al llarg dels 90 dies a la càmera d'aïllament el pacient va rebre 45 transfusions de plaquetes i 31 concentrats d'hematies.

El dia 26 de gener de 2009 el pacient va poder sortir de la càmera d'aïllament i va ser donat d'alta. Tot i que ja era un gran avanç, els metges pronosticaven una etapa difícil d'anades i vingudes de l'hospital, sobretot pel rebuig.

### **3.5.3 Després del trasplantament**

El pacient va presentar la malaltia de l'empelt contra l'hoste a estadi II cutani i intestinal iniciat el febrer de 2009. Es va respondre amb un tractament amb esteroides a dosis altes de manera mantinguda. Aquest tractament va ser retirat de forma gradual, però va haver de tornar a ser administrat en dosis menors per aparició de la forma crònica de la malaltia. Aquest tractament va provocar una miopatia esteroïdal molt important que limitava molt l'activitat física.

El pacient també va presentar hipoacúsia (sordesa) i neuropatia perifèrica, que li alterava la sensibilitat i li produïa parestèsies a les plantes dels peus.

Tot i aquests problemes, les avaluacions medul·lars posteriors al trasplantament van confirmar una resposta completa i un quimerisme complet del donant. Per tant doncs, en contra de totes les previsions fetes pels metges, el pacient no va presentar cap complicació greu de rebuig. Aquest és un detall que revela que, tot i que ja se'n sap molt més de la leucèmia que fa un temps, encara hi ha moltes coses determinants que es desconeixen.

### **\*Ingressos posteriors**

Més endavant, el pacient va haver d'ingressar en un parell d'ocasions més a l'hospital Germans Trias i Pujol degut a infeccions. Un dels motius d'aquestes infeccions és que el pacient presentava una reconstitució deficient de la seva immunitat amb un recompte baix de limfòcits CD4.

### **Ingrés per síndrome febril**

El pacient va presentar síndrome febril acompanyat de tos i malestar general de 24 hores d'evolució, per la qual cosa va acudir a l'Hospital Josep Trueta de Girona.

### **Proves**

- Radiografia: no s'hi observaven condensacions
- Hemograma: no s'hi constatava neutropènia
- Bioquímica sèrica: alts nivells d'urea, creatinina i proteïna C reactiva

### **Tractament**

- Es va iniciar el tractament amb antibiòtics

Com que a l'hospital Josep Trueta no hi havia disponibilitat de llits, es va decidir traslladar el pacient a l'hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, per continuar amb el tractament i l'observació. L'ingrés es va produir l'11 de febrer de 2009.

Durant l'estada a l'hospital van haver de canviar un dels antibiòtics per l'aparició d'un flegmó al maxil·lar inferior esquerre. El pacient també va rebre una transfusió de 2 concentrats d'hematies.

Una vegada el pacient va estar afebril va rebre l'alta el 13 de febrer de 2009.

### **Ingrés per insuficiència renal aguda (IRA)**

Els pacient va presentar malestar i astènia amb dolor lumbar de 12 hores d'evolució, amb un dia aïllat de febre. Després va presentar hematúria macroscòpica amb dolor lumbar esquerre. També va presentar dolor continu sense caràcter de còlic. Va ingressar el 15 de juny de 2010.

Degut a la presència d'anúria obstructiva ( falta total o parcial d'orina deguda a una obstrucció) el mateix 15 de juny es va realitzar un cateterisme ureteral esquerre urgent.

L'evolució del pacient va ser favorable, i el dia 17 de juny de 2010 va rebre l'alta.

### **Ingrés per pneumònia intersticial**

El pacient va ser visitat en dues ocasions a les consultes externes de l'hospital Germans Trias i Pujol per un quadre de febre diària en dos pics d'11 dies d'evolució. Degut a la persistència de la febre tot i el tractament antibiòtic ambulatori, el pacient va ingressar el dia 21 d'abril de 2011.

Una vegada ingressat es va ampliar l'espectre antibiòtic per cobrir gèrmens oportunistes i la pneumònia atípica. Es va realitzar una biòpsia bronquial i una broncoscòpia de fibra òptica que van donar el diagnòstic de pneumònia bilateral.

Durant l'ingrés el pacient va necessitar oxigenoteràpia que es va poder anar reduint a mesura que l'evolució va ser favorable.

El pacient va rebre l'alta el 2 de maig de 2011.

### **3.5.4 Situació actual**

En aquests moments, pels volts de setembre i octubre de 2012, el pacient ja no pren cap medicament específic pel rebuig, però continua prenent uns quants fàrmacs.

### **Acfol**

És un preparat antianèmic que s'utilitza pel tractament del dèficit d'àcid fòlic, una vitamina necessària per la formació de proteïnes estructurals i d'hemoglobina. És comú utilitzar aquest medicament després d'un tractament de quimioteràpia intratecal amb Methotrexate, fàrmac utilitzat amb el pacient. Amb aquest fàrmac es pretén rescatar o revertir els efectes tòxics del Methotrexate, que interfereix en el metabolisme de l'àcid fòlic. Actualment el pacient pren un comprimit de 5mg al dia.

### **Septin**

El septin és un agent quimioteràpic bactericida d'acció doble, format per 160mg de Trimetoprima i 800mg de Sulfametoxazol. És habitual prendre aquest medicament després d'un trasplantament de progenitors hematopoètics per evitar les pneumònies durant un parell d'anys.

En aquest cas però, al cap de dos mesos d'haver retirat el tractament, el pacient va desenvolupar una pneumònia doble i va haver d'estar ingressat dues setmanes pels volts de Setmana Santa del 2011. Degut a aquest fet, la doctora va decidir mantenir el tractament amb dosis preventives, dos comprimits el dilluns i dos més el dijous, espaiats 12 hores entre ells.

### **Entocord**

L'Entocord està format pel principi actiu budesònida, un glucocorticoide que s'usa sobretot per tractar la síndrome de Crohn, una malaltia inflamatòria intestinal i la diarrea crònica. EL pacient també havia deixat de prendre aquest medicament, però quan el va deixar semblava que es produïa un cert rebuig intestinal, o sigui que per precaució el pacient pren una càpsula de 3mg al dia d'aquest medicament.

### **Omeprazol**

El principi actiu és l'omeprazol, un protector gàstric que s'utilitza per tractar l'úlcer duodenal i l'úlcer gàstric, així com també el reflux gastroesofàgic. El pacient pren una càpsula de 20mg al dia d'aquest medicament per protegir l'estómac dels altres medicaments que pren.

### **\*La re-vacunació**

Les persones que han rebut un trasplantament de progenitors hematopoètics poden patir, en grau variable, pèrdues en la immunitat humoral i cel·lular en front d'antígens als quals havien estat prèviament exposats de manera natural (infecció per microorganismes) o artificial (mitjançant la vacunació). Al trasplantament de progenitors hematopoètics es substitueix el sistema immunitari del pacient a causa de l'eliminació gairebé completa de la seva immunitat mitjançant un tractament de condicionament. La immunització de pacients trasplantats pretén corregir les deficiències específiques sorgides com a conseqüència del trasplantament, així com aconseguir un estatus vacunal correcte.

El pacient, des de fa aproximadament un any va començar la re-vacunació seguint el protocol de vacunació de pacients trasplantats de progenitors hematopoètics de l'hospital Clínic de Barcelona.

El protocol consta de 9 visites i cadascuna d'aquestes visites inclou d'una a quatre vacunes. Al setembre de 2012, els pacient ha realitzat les 3 primeres visites.

## **4 EXPERIÈNCIA PERSONAL DEL PACIENT**

En aquesta secció del treball, el pacient ha tingut la amabilitat de respondre a una sèrie de preguntes que van més enllà del que poden explicar els informes mèdics. En aquesta entrevista desvela la part més humana de la malaltia, les sensacions, les emocions, els records...

### **\*Què notaves abans del diagnòstic?**

Em sentia molt cansat i tenia ganes de dormir tot el dia, però era una situació oscil·lant, o sigui, tenia un o dos dies normals i llavors passava dos o tres dies malament. En aquests dies no aconseguia arribar al final del dia, quan eren les quatre o les cinc de la tarda havia d'acabar anant cap a casa perquè estava exageradament cansat.

### **\*Què et va passar pel cap quan et van donar el diagnòstic?**

En el moment en el qual el metge em va dir que tenia leucèmia no vaig reaccionar, principalment perquè no era conscient de la gravetat de la malaltia i no tenia ni idea del llarg camí que m'esperava; com que no sabia pel que havia de passar no em vaig preocupar immediatament. Però avui dia molta gent sap que la leucèmia és un tipus de càncer, i vulguis o no, això és un impacte psicològic molt gran; encara que no sàpigues el llarg camí que t'espera, t'adones de la gravetat de la situació.

### **\*Què t'ajuda a pair la informació en el primer moment?**

Per a mi va ser molt important que el metge em digués que, tot i que la leucèmia era una malaltia greu, tenia cura. Saber que hi ha un camí a seguir, un camí que s'ha d'anar recorrent fins al final per aconseguir curar-se. La veritat és que és un camí molt llarg amb diferents etapes, la quimioteràpia, el trasplantament, la recuperació posterior etc. Cadascuna d'aquestes etapes té els seus riscos i s'han d'anar superant pas a pas. Tot i així, encara que el camí sigui llarg, és molt important saber que hi ha un camí.

### **\*Et van explicar tot el procés des del principi?**

Els metges em van anar donant la informació a poc a poc, m'explicaven què faríem durant la fase en la qual ens trobàvem en cada moment. Crec que en el meu cas aquesta va ser la millor opció, quan ja ho tenien tot definit, em donaven informació clara i concreta. Si encara no

havia aconseguit superar una etapa, no valia la pena estar pensant en els problemes amb els quals em trobaria en la següent.

En el meu cas, no em van dir que tenia leucèmia fins que no van tenir confirmat un diagnòstic concret. Llavors ja em van fer quedar allà directament per començar la primera quimioteràpia. El metges van saber des del moment del diagnòstic que si la quimioteràpia anava bé necessitaria un trasplantament, però jo no ho vaig saber fins que no estava a punt d'acabar la quimioteràpia i ja tenien un donant confirmat. D'aquesta manera, jo feia la quimioteràpia amb l'objectiu d'acabar-la per poder retornar a la vida normal. Si hi penso ara, sé que no hagués servit de res passar-me mig any preocupat de si trobaria donant compatible o no.

Tenir la informació dosificada a poc a poc ajuda molt, tenir massa informació de cop fa més fàcil enfonsar-se psicològicament. S'ha de tenir en compte que el malalt es troba fora del seu ambient habitual i la seva rutina i té 24 hores per pensar i donar voltes sobre el mateix.

#### **\*En què pensaves durant el transcurs del tractament?**

Jo intentava pensar en coses que m'agraden, com el futbol, les motos, la formula 1 i altres esports sobretot. D'aquesta manera evitava pensar en la família, sobretot en les meves filles, la gran tenia quatre anys i la petita tot just uns mesos. Pensar en elles i en que es podien quedar sense pare m'enfonsava i em feia posar a plorar. Preferia que no me'n parlessin, no pensar en elles m'ajudava a tirar endavant i recórrer tot el camí que tenia per "fer" davant. L'objectiu era tirar endavant fos com fos, i lamentar-se i plorar no servia de res si no em recuperava.

#### **\*Què en penses ara de la leucèmia?**

Penso que és una malaltia molt greu amb un camí per curar-se, i aquest és molt llarg. En definitiva, un procés que requereix molta paciència. Crec que és important destacar que, encara que la malaltia la tingui el pacient, la comparteix amb la família, ja que comporta un canvi radical en la vida quotidiana per adaptar-se al malalt i cuidar-lo. En el meu cas, la meua dona durant els primers mesos tenia la baixa per maternitat i llavors durant un temps va demanar una excedència. En fi, l'ajuda de la família és indispensable durant el transcurs de la malaltia.



### **\*Com et trobes actualment?**

Actualment estic bé, excepte alguns dies puntuals, que solen ser un o dos al mes. Quan tinc un d'aquests dies noto malestar general, cansament i ganes de vomitar. La condició física ha anat millorant al llarg dels mesos, tot i que l'evolució és molt lenta, el múscul costa molt de recuperar.

De vegades em passa alguna cosa que no sabem què és. En algunes ocasions se m'ha envermellit la pell però amb cortisona es soluciona. En una altra ocasió se'm va paraitzar primer la mà, llavors el braç i finalment va desaparèixer sense conseqüències. Quan tinc algun problema que no sé d'on prové, acostumo a trucar directament a Badalona i si ells ho veuen necessari agafo el cotxe i vaig a l'hospital per assegurar que no sigui res del que preocupar-se.

### **\*Com veus el futur?**

Per a mi el futur és el dia a dia, és a dir, no puc pensar gaire més enllà d'un o dos dies, perquè no sé què em pot passar. És cert però, que a mesura que passa el temps, aquest pensament el tinc cada vegada menys. Tot i així, quan un dia em trobo malament reapareix el neguit pel que pot passar.

Per a mi, viure cada dia és un premi i desitjo que sigui un premi molt llarg per poder gaudir conjuntament amb la meva família, sobretot amb la meva dona i les meves dues filles.

### **\*En què creus que t'ha influït haver viscut aquesta malaltia?**

La malaltia m'ha fet prendre consciència de que valorem moltes coses que no tenen importància i en canvi, hi ha altres coses que sí que en tenen, com la salut, i no els n'hi donem. És a dir, si no hi ha salut no hi ha res més, perquè tot penja de tenir salut, com poder treballar, divertir-te etc.

No val la pena enfadar-se, discutir, tenir enveja... perquè de vida només n'hi ha una, i en aquesta seguim un camí en el que no sabem mai què pot passar. Valoro molt el que la meva família ha fet per mi, principalment la meva dona, que m'ha ajudat molt a superar la malaltia estant sempre al meu costat i aïllant-me de tots els petits problemes que hi ha a la vida. Ella m'ha demostrat què significa estimar i voler estar amb una persona. S'ha de gaudir de la vida tot el que es pugui que ja vindrà el mal temps.

## 5 VISITA A L'HOSPITAL DEL MAR

En aquest segon apartat de la part pràctica explicaré la magnífica oportunitat que vaig tenir de visitar l'Hospital del Mar de Barcelona acompanyada de la doctora Anna Angona, que va tenir l'amabilitat d'ensenyar-me els laboratoris d'hematologia i em va donar la oportunitat de poder utilitzar el microscopi.

### 5.1 Visita de les instal·lacions

Durant la visita a l'hospital vaig tenir l'oportunitat de recórrer les diferents sales del laboratori d'hematologia i la sort de que cadascun dels tècnics encarregats dels diferents aparells de diagnosi em van fer una explicació del seu treball.

#### Citogenètica

En aquesta sala em vaig trobar amb una doctora treballant amb un monitor d'ordinador, la seva feina en aquell moment consistia en separar i ordenar tots els cromosomes de les cèl·lules en metafase que es trobaven concentrats i desordenats. El programa era semblant al Photoshop, ella tallava els cromosomes per separar-los dels altres i sabia per la seva forma quin cromosoma eren.

#### Citometria de flux

En una sala més gran es trobava una altra doctora que em va explicar que ella rebia mostres de sang amb les indicacions de què calia buscar-hi. Llavors afegia les substàncies adequades (veure pg.24) i les introduïa dins l'aparell de citometria de flux. Els resultats es podien observar a l'ordinador del costat.

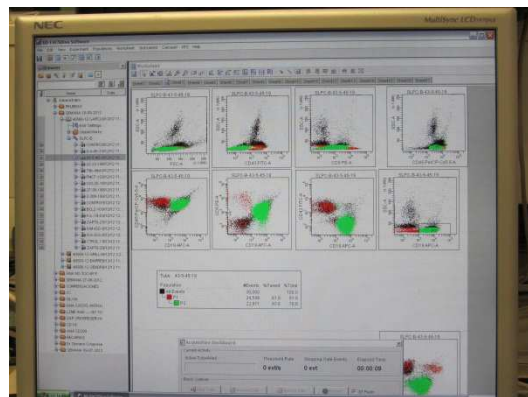


Fig. 12 i 13: Imatges de l'aparell de citometria de flux de l'Hospital del Mar

Al laboratori compten amb varis microscopis, un d'ells amb càmera connectat a un ordinador. Aquest microscopi, a més a més, és múltiple, i dóna la possibilitat de que uns quants metges o estudiants estiguin observant i discutint una mostra mentre l'observen tots al mateix temps. Cada setmana es reuneixen en aquest microscopi un grup de tècnics que observen mostres dels casos més destacats de la setmana.



*Fig. 14: Microscopi múltiple del laboratori d'hematologia de l'Hospital del Mar*



*Fig. 15: Aparell per realitzar el recompte de cèl·lules sanguínies*

Per realitzar el recompte de cèl·lules sanguínies compten amb un aparell expressament dissenyat per facilitar aquesta tasca.

-També vaig tenir la oportunitat de veure els aparells per realitzar la **PCR** (biologia molecular) i la **hibridació in situ per fluorescència**.

## 5.2 Identificació de cèl·lules sanguínies

Després de la visita a les instal·lacions ens vam asseure amb la Dra. Angona al microscopi múltiple i vam observar diverses mostres de sang perifèrica i medul·la òssia sanes i amb leucèmia limfoblàstica aguda.

### 5.2.1 Tinció de les mostres

Les mostres de sang es tenyeixen amb l'anomenada tinció panòptica de Pappenheim o coloració de May-Grünwald-Giemsa. Aquesta és la tinció usada habitualment amb les cèl·lules hemàtiques.

El colorant de May-Grünwald consta d'una solució d'eosina i blau de metilè en alcohol metílic, que actua com a fixador. La seva dissolució en aigua determina la dissociació parcial dels seus components, permetent la seva actuació com a colorants. El colorant Giemsa és una combinació d'eosina i derivats del blau de metilè (atzur I i atzur II).

L'acció combinada d'ambdós colorants permet la correcta tinció de totes les estructures cel·lulars. Els nuclis adquireixen una tonalitat roja-violàcia, els citoplasmes basòfils es teixeixen de color blau i els acidòfils adopten un to rosaci. La granulació específica neutròfila es tenyeix de marró; la eosinòfila, de taronja; la basòfila, de violeta fosc, i la atzuròfila, de rosat-púrpura. Els hematies agafen un color rosat clar.

### Tècnica

Es cobreixen els frotis amb la solució de May-Grünwald, prèviament filtrada, deixant-la actuar durant uns 30 segons. S'afegeixen unes gotes d'aigua destil·lada o tamponada, evitant que s'elimini el colorant. S'homogeneïtza la mescla i es deixa actuar durant 3 minuts. Es renta amb aigua i es tenyeixen els frotis amb el colorant Giemsa, prèviament filtrat i diluït en el moment del seu ús en una proporció de 2 o 3 gotes de colorant per cada mil·lilitre d'aigua destil·lada o tamponada. Es deixa actuar durant 15-20 minuts, es renta i es deixa assecar.

### 5.2.2 Observació de les mostres

Per l'observació de les mostres vam utilitzar un microscopi amb una lent ocular de 10x i vam treballar amb lents objectius de 10x, 50x i 100x. Per tant, vam treballar i fer les fotos a 100x, 500x i 1000x. Les lents objectius de 50x i 100x són lents d'immersió, i vam haver d'utilitzar un oli especial.

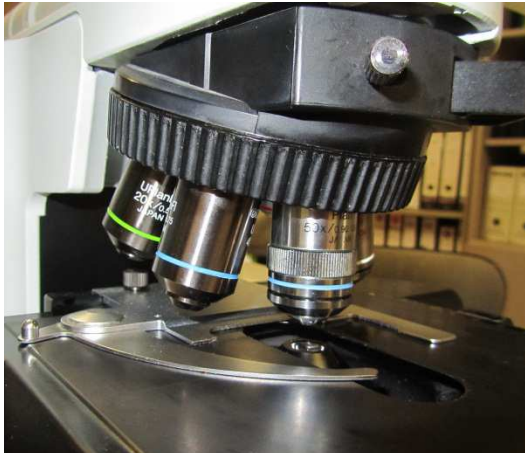


Fig. 16: Lents objectius del microscopi utilitzat

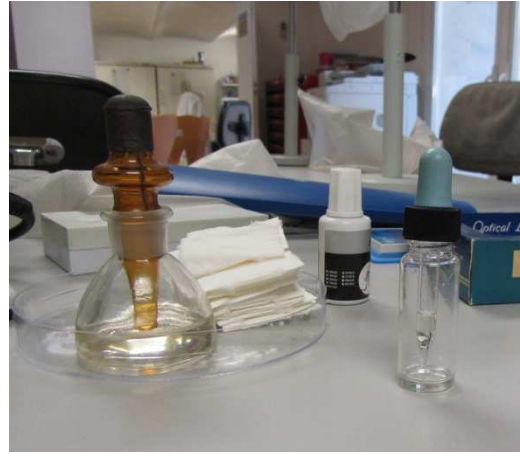


Fig. 17: Olis utilitzats amb les lents d'immersió

### Mostres d'un pacient sa

En primer lloc, vam observar mostres de sang perifèrica i medul·la òssia d'un pacient sense patologies, perquè després poguéssim comparar-les amb les mostres d'un pacient amb leucèmia limfoblàstica aguda. Les fotos incloses seguidament van ser realitzades el mateix dia de la visita a l'hospital.

### Sang perifèrica

A la sang perifèrica sense patologies, observem els diversos tipus de glòbuls blancs amb tons violetes, i no hi ha aglomeracions de cap dels tipus. Les cèl·lules rodones sense massa color del voltant són els hematies.

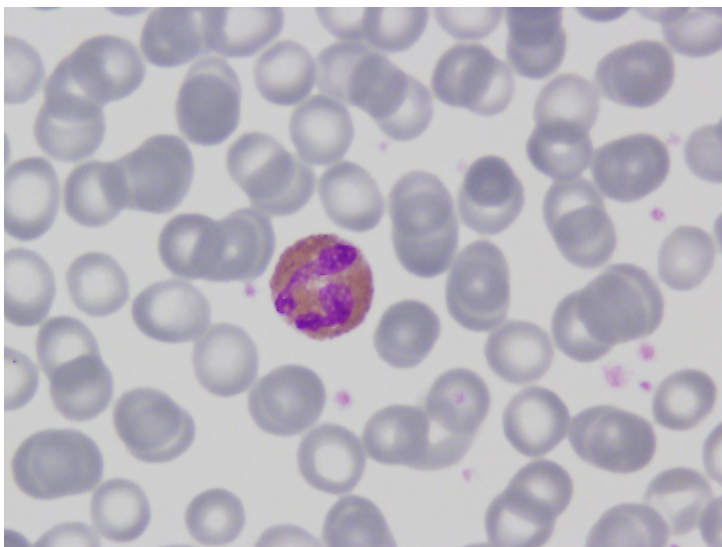
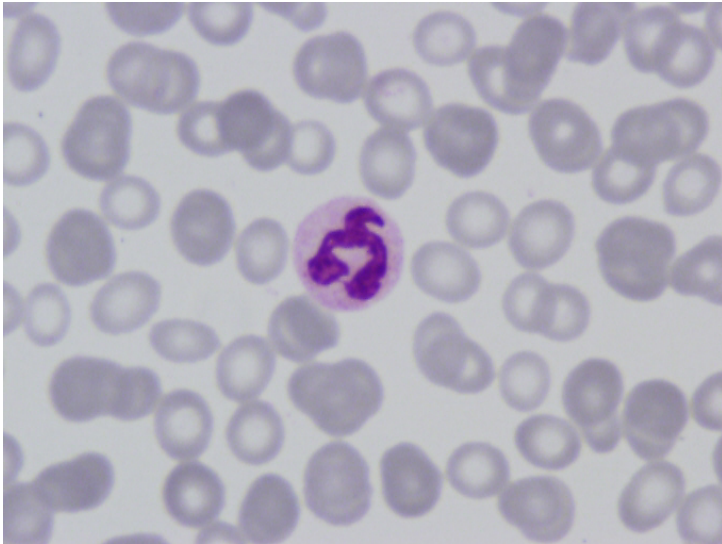


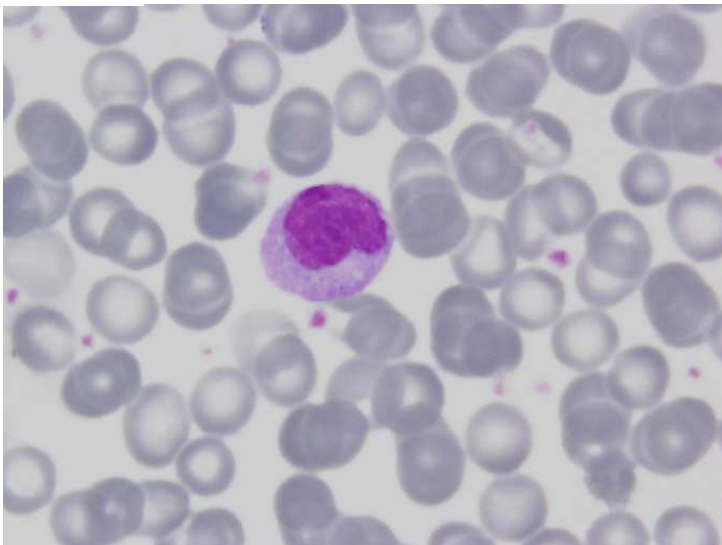
Fig. 18

En aquesta primera imatge podem observar un eosinòfil, que distingim pel color taronja que adquireix la granulació eosinòfila.



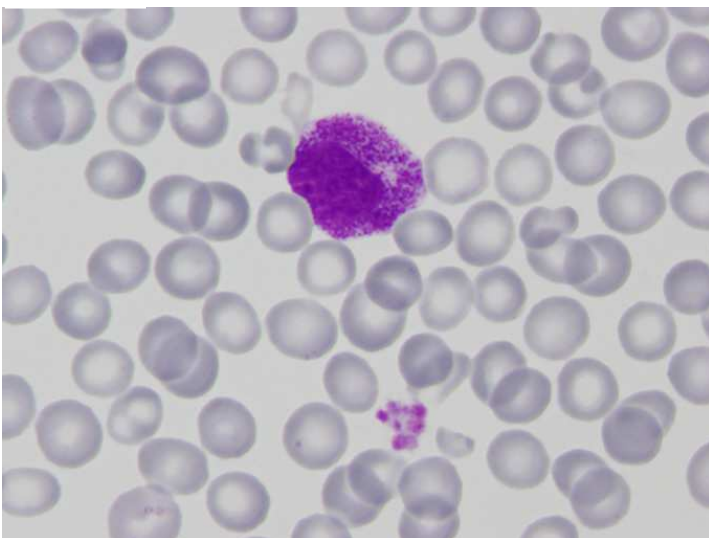
*Fig. 19*

En aquesta altra imatge podem observar un neutròfil, distingible pels lòbuls característics del seu nucli, d'un color lila més fosc.



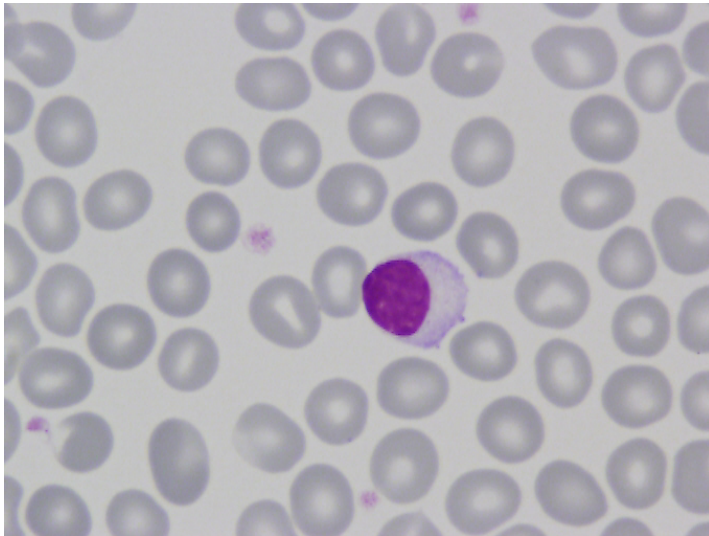
*Fig. 20*

Aquí observem un monòcit, un glòbul blanc agranat amb un nucli característic amb una mica de forma de ronyó.



*Fig. 21*

En aquesta imatge, un basòfil, glòbul blanc del qual es distingeix molt bé la seva granulació.

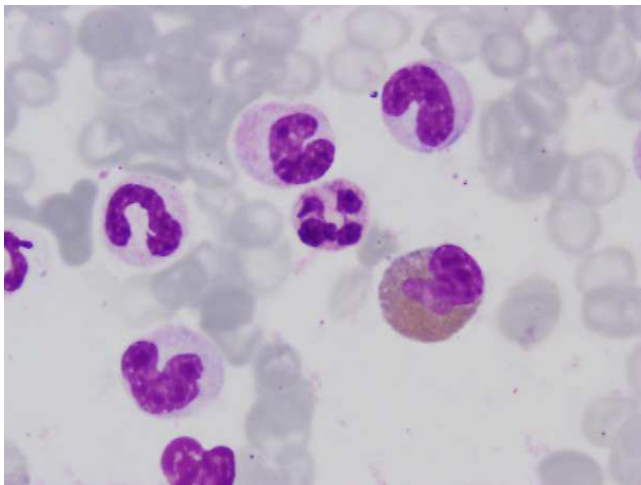


Aquí observem un limfòcit, amb el seu característic nucli arrodonit. Si el limfòcit és madur, podem observar el seu citoplasma i no s'observa nuclèol.

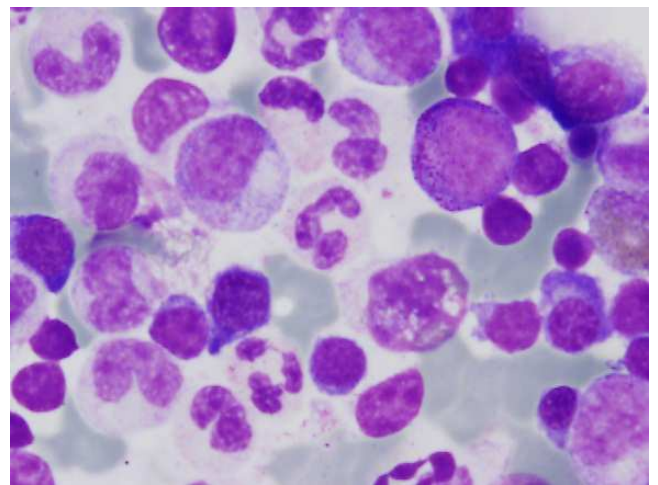
*Fig. 22*

### **Medul·la òssia**

En aquestes fotos de medul·la òssia es poden observar els diferents tipus de glòbuls blancs en diferents estadis de formació o graus de maduresa.



*Fig. 23*



*Fig. 24*

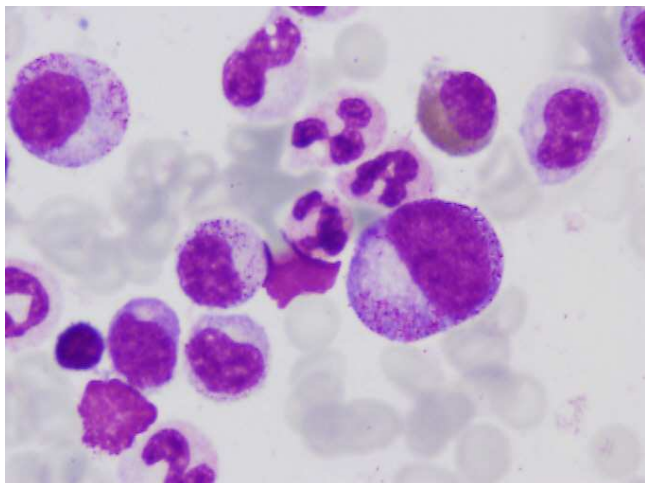


Fig. 25

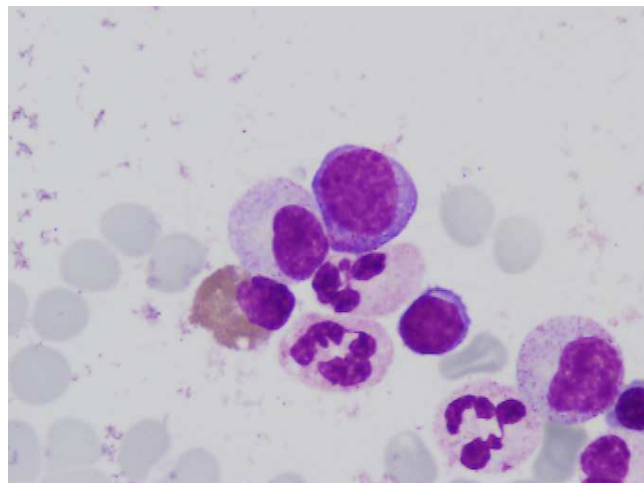


Fig. 26

En la imatge inferior es pot observar un megacariòcit, el precursor de les plaquetes. La zona més fosca de la dreta és el grumoll, una part de la mostra que s'extreu de la medul·la òssia.

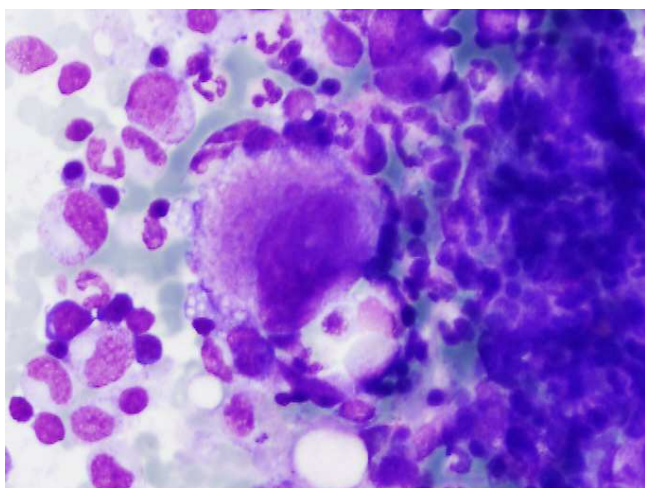


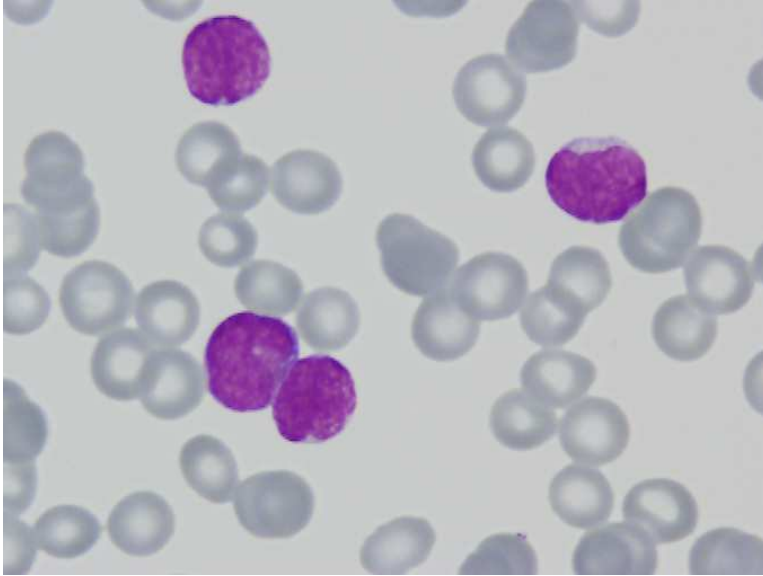
Fig. 27

### Mostres d'un pacient amb leucèmia limfoblàstica aguda

#### Sang perifèrica

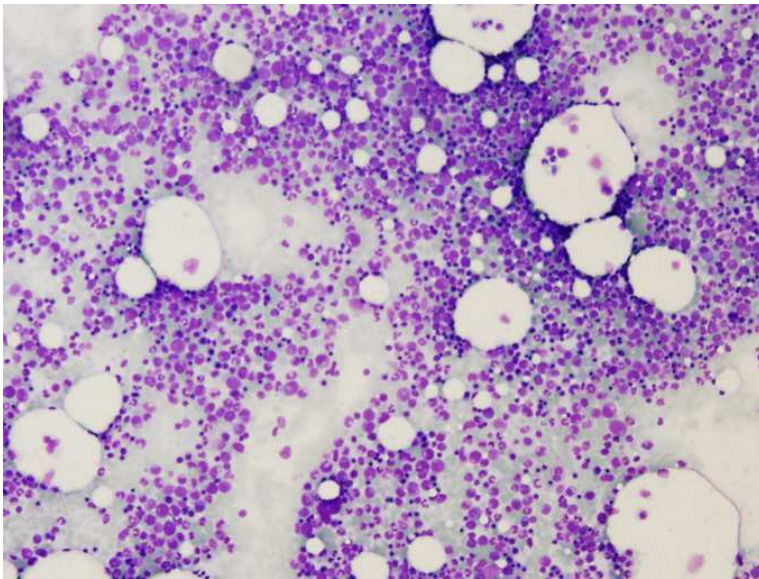
El problema d'un pacient amb LLA és que la seva sang perifèrica conté molts limfòcits, però aquests són immadurs, o sigui, són el que anomenem limfoblasts. Aquesta sobreocupació de la sang per limfoblasts no deixa que hi hagi prou glòbuls blancs dels altres tipus.





*Fig. 28*

En aquesta imatge de la sang perifèrica només es veuen limfoblasts, que es poden reconèixer perquè el nucli ocupa quasi tot l'espai i gairebé no s'observa el citoplasma.

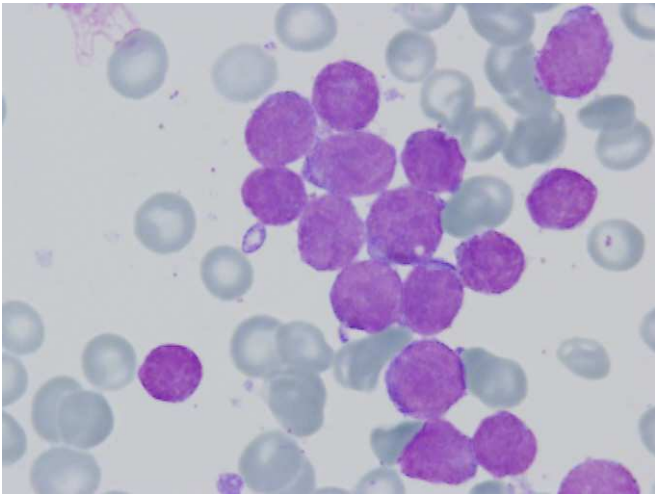


*Fig. 29*

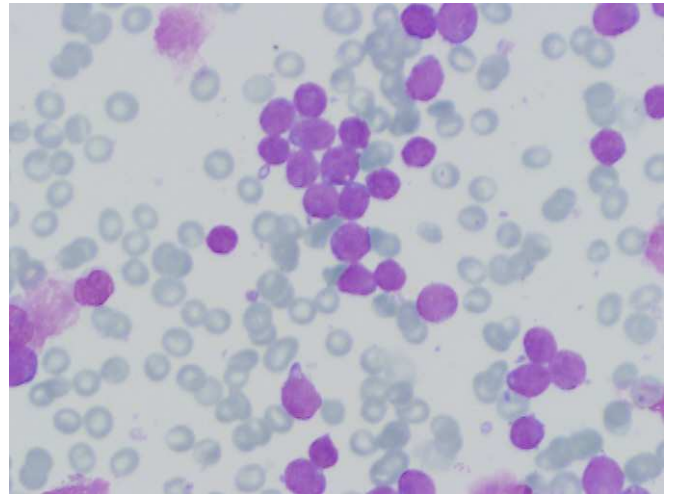
En aquesta altra imatge, que ens dóna una vista més àmplia de la mostra de sang perifèrica, es pot veure molt clarament l'extremadament elevada infiltració de limfoblasts, que ocupen gairebé tot l'espai, i no deixen que les altres cèl·lules sanguínies es desenvolupin.

### **Medul·la òssia**

En una mostra de medul·la òssia s'observa un fenomen semblant al de la sang perifèrica, ja que els limfoblasts ocupen la majoria de l'espai.



*Fig. 30*



*Fig. 31*

## **CONCLUSIONS**

Un llarg viatge. La realització d'aquest treball m'ha portat des d'un punt inicial, en el qual no sabia pràcticament res de la leucèmia, a un punt final on m'he sentit còmode amb tota la terminologia específica i els detalls concrets de la malaltia. Però no ha estat pas aquesta la satisfacció més gran que m'ha donat aquest treball, en absolut.

Ha estat una gran satisfacció poder realitzar aquest treball amb la col·laboració devota dels meus pares i sobretot dels meus tiets. Abans de començar-lo, tot el que jo sabia de la leucèmia que havia patit el meu tiet, es basava en la informació que havia anat aplegant al llarg del temps, sobretot amb comentaris i converses puntuals en dinars familiars; de preguntes n'havia fet ben poques. El fet de començar a investigar però, ens va acabar portant a tots a reflexionar sobre el cas, a compartir pensaments i emocions, a valorar com havia anat tot.

La realització d'aquest treball m'ha servit per sentir-me molt més agraïda de que el meu tiet s'hagi curat, ja que no ho tenia gens fàcil. A mesura que avançava en la investigació, m'anava adonant de que ell presentava molts dels factors que determinen un pronòstic desfavorable, com el cromosoma Philadelphia, el fet de no tenir germans, un trasplantament fallit etc. Veure que tot i que els metges donaven per segur que el segon trasplantament provocaria un rebuig i al final aquest no es va produir, em va fer adonar de que, encara que la medicina hagi avançat molt, hi ha un munt de coses de les quals no poden estar segurs.

Crec que és important destacar que tots els detalls del cas del meu tiet ja tenen quatre anys d'antiguitat (2008). Pot semblar que no és massa temps, però si tenim en compte que el primer trasplantament de progenitors hematopoètics procedents de sang de cordó umbilical a l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona es va realitzar el 2004, ens adonem amb facilitat que des d'aquest primer trasplantament, a dia d'avui ja han passat el doble d'anys que quan el meu tiet va ser tractat, i la medicina, i la ciència en general, avancen a passos de gegant.

El trasplantament de progenitors hematopoètics a partir de sang de cordó umbilical és un món encara bastant desconegut, sobretot en pacients adults. Tot i que en el cas estudiat no sortís tal com s'esperava, el cordó umbilical dóna més possibilitats d'èxit a aquells pacients que no disposen de germans o donants emparentats, i això és un fet molt positiu. A més a més, els cordons umbilicals tenen un avantatge molt gran, i és que la seva donació no suposa cap mena

de sacrifici ni risc pel donant. És per això que crec que aquest és un camp que obre grans portes d'investigació molt interessants per als malalts de leucèmia.

Crec que he complert els objectius del treball. En primer lloc, ara ja sé què és la leucèmia i, més concretament, tots els detalls referents a la leucèmia limfoblàstica aguda. Però aquesta recerca no hagués tingut ni la meitat de sentit sense l'oportunitat de veure, a partir d'un cas concret, com tot el que diu la teoria es reflexa en cadascun dels informes d'alta que he analitzat.

La part més difícil d'aquest treball ha estat, segurament, la selecció de la informació rellevant a partir dels informes mèdics. Però a poc a poc, i amb la base teòrica assolida, les dades que al principi semblen jeroglífics van prenent sentit i t'adones del que és important en cadascun dels informes.

Aquest fet em remet a l'objectiu de ser capaç de contrastar la informació teòrica amb les dades del cas. He de dir que aquí vaig trobar una de les sorpreses més grans del treball: hi havia dues dades al mateix informe que es contradien entre elles, i eren relatives al diagnòstic inicial. No quadrava la presència de cadenes mu positives a l'aspirat medul·lar amb el diagnòstic del tipus comú de leucèmia limfoblàstica aguda de cèl·lules B, o sigui l'immunofenotip. Després de revisar i comprovar totes les dades i la informació teòrica, i d'assessorar-me per dues doctores de l'Hospital del Mar, vaig arribar a la conclusió de que havia de tractar-se d'un error. Afortunadament, la variació entre els dos diagnòstics és mínima i el tractament es realitza de la mateixa forma. Actualment, si es detecta la presència del cromosoma Philadelphia ja ni s'anomena l'immunofenotip. Tot i així, em vaig sentir molt orgullosa de trobar una discordança que ningú més havia notat.

Respecte a l'últim objectiu que m'havia proposat, després de la visita a l'Hospital del Mar, puc assegurar que sóc capaç de distingir entre les mostres de sang i de medul·la òssia d'una persona sana i d'una persona amb leucèmia limfoblàstica aguda. A més a més, també he après a distingir les cèl·lules pròpies de les diferents etapes de la limfopoesi i els diferents graus de maduresa dels limfòcits, les plaquetes, els glòbuls vermells etc.

Per finalitzar, m'agradaria agrair l'ajuda que he rebut dels meus pares i la meva família, que sempre han estat disposats a donar un cop de mà quan ho he necessitat. També m'agradaria donar les gràcies al personal de l'Hospital del Mar, i sobretot a la Dra. Anna Angona, que amb els seus coneixements i la seva amabilitat ha aconseguit que aquest treball sigui millor i més complert. Per suposat, haig d'agrair l'ajuda de la meva tutora de recerca Inma Arango, que em va ajudar des del principi a enfocar bé el treball i m'ha facilitat notablement la seva realització.

No podria acabar de cap manera però, sense agrair sincerament l'ajuda i el testimoni del meu tiet, que des del primer moment em va reunir els documents i informes sobre els quals he treballat, que ha respòs a tots els dubtes que m'han sorgit i que ha realitzat l'esforç de rescatar de la seva memòria la part més personal i íntima de la malaltia, que només ell podia aportar i que ha donat a aquest treball l'essència d'algú amb moltes ganes de viure la vida i gaudir-la. Moltes gràcies.

## **REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES**

ADELL, Carmen; BAYAS, José María. *Vacunación de pacientes adultos trasplantados de progenitores hematopoyéticos* [En línea] Asociación Española de Vacunología, 2003. <<http://www.vacunas.org/es/info-profesionales/temas-del-mes/tm-anteriores/692-vacunacion-de-pacientes-adultos-trasplantados-de-progenitores-hematopoyeticos-tph>> [Consulta: 15 de setembre de 2012]

ALBORS, Manuel. *Estudio inmunofenotípico de las LLAs* [En línea]. Asociación Galega de Hematoloxía e Hemoterapia, 2010. <[http://www.aghh.es/documentos/cursos/2010/leucemias\\_agudas/cmfm%2011a.pdf](http://www.aghh.es/documentos/cursos/2010/leucemias_agudas/cmfm%2011a.pdf)> [Consulta: 23 d'agost de 2012]

AMERICAN CANCER SOCIETY. *Acute Lymphocytic Leukemia in Adults* [En línea]. American Cancer Society, 2012. <<http://www.cancer.org/cancer/leukemia-acutelymphocyticallinadults/index>> [Consulta: agost de 2012]

AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY. *Blood basics* [En línea]. American Society of Hematology, 2010. <<http://www.hematology.org/Patients/Blood-Basics/5222.aspx>> [Consulta: 7 de setembre de 2012]

BORROWITZ, M. J.; CHAN, J.K.C. *Precursor Lymphoid Neoplasms. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4a ed. Lyon: IARC press, 2008.

CARRETERO, Fernando; PÉREZ, Ana María. *Manual CTO de Medicina y Cirugía: Hematología*. 8a ed. Madrid: CTO Editorial, 2011.

COROMINA, Eusebi; et al. *El treball de recerca: procés d'elaboració, memòria escrita, exposició oral i recursos*. Vic: Eumo Editorial, 2000.

DELVES, Peter J. *HLA System* [En línea] The Merk manual, 2008. <[http://www.merckmanuals.com/professional/immunology\\_allergic\\_disorders/biology\\_of\\_the\\_immune\\_system/human\\_leukocyte\\_antigen\\_hla\\_system.html](http://www.merckmanuals.com/professional/immunology_allergic_disorders/biology_of_the_immune_system/human_leukocyte_antigen_hla_system.html)> [Consulta: 23 d'agost de 2012]



DMEDICINA. *Leucemia* [En línia] El Mundo, 2009.

<<http://www.dmedicina.com/enfermedades/cancer/leucemia>> [Consulta: 2 d'agost de 2012]

DOMÍNGUEZ, Diana. *Leucèmia* [En línia] Scribd, 2009.

<<http://es.scribd.com/doc/24190549/Leucemia-presentacio-pdf>> [Consulta: 16 d'agost de 2012]

FUNDACIÓ JOSEP CARRERAS. *Contra la leucèmia* [En línia]. Fundació Josep Carreras, 2012. <<http://www.fcarreras.org/ca>> [Consulta: agost de 2012]

GARTNER, Leslie P; HIATT, James L. *Histología Básica*. Barcelona: Editorial Elsevier, 2011.

GENETICS HOME REFERENCE. *HLA gene family* [En línia] U.S. National Library of Medicine, 2009. <<http://ghr.nlm.nih.gov/geneFamily/hla>> [Consulta: 23 d'agost de 2012]

HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL. *Memòria 2003-2004* [En línia]. Generalitat de Catalunya, 2005. <<http://www.gencat.cat/ics/germanstrias/memoria/memoreconegut.htm>> [Consulta: 15 de setembre de 2012]

INEN. *Hibridación in situ con fluorescencia FISH* [En línia]. INEN: Unidad de genética, 2010. <<http://www.inen.sld.pe/genetica/fish.htm>> [Consultat: 7 de setembre de 2012]

KURZROCK, et al. *Leucemias con Cromosoma Philadelphia Positivo: De los Mecanismos Básicos a la Terapia Molecular* [En línia] Grup Bagó.

<<http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/geriatweb190.htm>> [Consulta: 18 d'agost de 2012]

LASSALETTA, Álvaro. *Leucemia linfoblástica aguda* [En línia]. Hospital Universitario Niño Jesús, 2009.

<[http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/\\_USER\\_/Leucemia\\_linfoblastica\\_aguda\(2\).pdf](http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/_USER_/Leucemia_linfoblastica_aguda(2).pdf)> [Consulta: 22 d'agost de 2012]

MARTÍNEZ, Carmen; CARRERAS, Enric. *Trasplante de medula ósea, sangre periférica y sangre de cordón umbilical*. Barcelona: Preimpresión directa S.L., 2007.

MEDLINE PLUS. *Información de salud* [En línea] U.S. National Library of Medicine, 2012. <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/medlineplus.html>> [Consulta: agost i setembre de 2012]

MONTERO, José M<sup>a</sup>. *Leucemias linfoblásticas agudas-B* [En línea]. Temas de Oncología: Revista Oficial del Ilustre Colegio de Médicos de Madrid, 2008. <<http://www.temasdeoncologia.com/serie3/cap21/default.htm>> [Consulta: 18 d'agost de 2012]

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Leukemia [En línea] National Cancer Institute, 2011. <<http://www.cancer.gov/cancertopics/types/leukemia>> [Consulta: agost de 2012]

NUTRIFERMERÍA. *Catéter venoso central con reservorio subcutáneo Port-a-cath* [En línea]. Nutrifermería, 2012. <<http://www.nutrifermeria.com/2012/02/cateter-venoso-central-con-reservorio.html>> [Consulta: 7 de setembre de 2012]

OREZZOLI, J. Pablo. *Leucemia* [En línea]. Altillo: Recursos para estudiantes de medicina, 2011. <<http://www.altillo.com/medicina/monografias/leucemia.asp>> [Consulta: 2 d'agost de 2012]

RIBERA, JM. *Manual de información para el paciente adulto con leucemia aguda linfoblástica* [En línea] European LeukemiaNet, 2006. <<http://www.fcarreras.org/files/54061>> [Consulta: 15 d'agost de 2012]

RUIZ ARGÜELLES, G.F. *Fundamentos de hematología*. 3a ed. Mèxic: Editorial medica Panamericana, 2003.

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA. *Anatomía patológica - CD* [En línea]. Universidad de Cantabria - Departamento de Ciencias médicas y quirúrgicas.

<<http://personales.unican.es/bueltal/hospital/inmunohistoquimica/cd.htm>> [Consulta: 23 d'agost de 2012]

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID. *Antígenos de diferenciación leucocitaria (CD)* [En línea] Universidad de Valladolid-Facultad de medicina, 2009.

<<http://www.med.uva.es/~pingo/Inmunologia/Apuntes/tema3.htm>> [Consulta: 23 d'agost de 2012]

WOESSNER, Soledad.; FLORENSA, L. *La citología óptica en el diagnóstico hematológico*. 5a ed. Madrid: Acción Médica SA, 2006

## **ANNEX**

## 6 GLOSSARI

**Afèresi:** Tècnica que permet separar i recollir els diferents components de la sang.

**AMO:** aspirat medul·lar.

**Antibiòtic:** fàrmac utilitzat pel tractament d'una infecció bacteriana.

**Anticossos:** Substància produïda per l'organisme per defensar-se davant de la presència d'una substància estranya (antigen).

**Aplàsia medul·lar:** Absència de producció dels components de la sang per part de la medul·la òssia.

**Aspirat medul·lar:** obtenció d'una petita quantitat de medul·la òssia mitjançant una punció pel seu estudi microscòpic.

**Astènia:** minva de les forces que comporta cansament i dificultat a l'esforç.

**Biòpsia:** obtenció d'un fragment de teixit pel seu estudi microscòpic.

**Biòpsia medul·lar:** obtenció d'un cilindre ossi per l'estudi microscòpic e la medul·la òssia.

**Catèter venós:** tub de plàstic tou col·locat en na vena que s'utilitza per a l'administració de medicació.

**Cèl·lules mare:** cèl·lules primordials no diferenciades que conserven l'habilitat de diferenciar-se en altres tipus cel·lulars

**Condicionament:** esquema de tractament especialment dissenyat per preparar al receptor d'un trasplantament hematopoètic.

**Criopreservació:** conservació mitjançant la congelació. En el trasplantament, habitualment aquesta paraula es refereix a la congelació de cèl·lules mare.

**Deleció:** mutació cromosòmica estructural determinada per la manca d'un tros d'un cromosoma.

**Fenotip:** Conjunt de caràcters visibles que un organisme presenta com a resultat de la interacció entre el seu genotip i l'ambient.

**Hematopoesi:** procés de producció i diferenciació de les cèl·lules de la sang.

**Hematúria:** Presència de sang a l'orina.

**Hemograma:** Representació gràfica del nombre, proporció o variacions de les cèl·lules sanguínies.

**HLA:** antígens expressats en la superfície de les cèl·lules i que són utilitzats per tipificar els teixits del donant i del receptor. (Human Leukocyte Antigens)

**Inversió:** mutació cromosòmica que es dona quan es canvia l'ordre d'una part d'un cromosoma. Afectació de la disposició estructural dels gens.

**LLA:** Leucèmia limfoblàstica aguda

**LMA:** Leucèmia mieloide aguda

**Mielograma:** procediment de diagnòstic que combina l'ús d'una substància de contrast amb els raigs X o la tomografia computeritzada per avaluar anomalies del conducte raquidi, incloent la medul·la espinal, les arrels nervioses i altres teixits.

**Miopatia esteroïdal:** Trastorn de la musculatura esquelètica, que es caracteritza per la debilitat i la pèrdua de massa muscular.

**Parestèsies:** sensació de formigueig, endormiscament o entumiment.

**Polineuropatia sensitiva motora:** disminueix la capacitat de moure's o de sentir (sensibilitat) com a causa d'un dany neurològic.

**Quimerisme:** en trasplantament es refereix a la coexistència de la medul·la òssia del donant en l'organisme del receptor.

**Rebuig de l'empelt:** situació en la que l'organisme del receptor rebutja el teixit implantat (medul·la òssia o sang perifèrica)

**Remissió completa:** absència de malaltia detectable per mètodes clínics, radiològics i/o de laboratori.

**Translocació:** mutació cromosòmica que es dona quan un fragment d'un cromosoma passa a formar part d'un altre cromosoma no homòleg.