

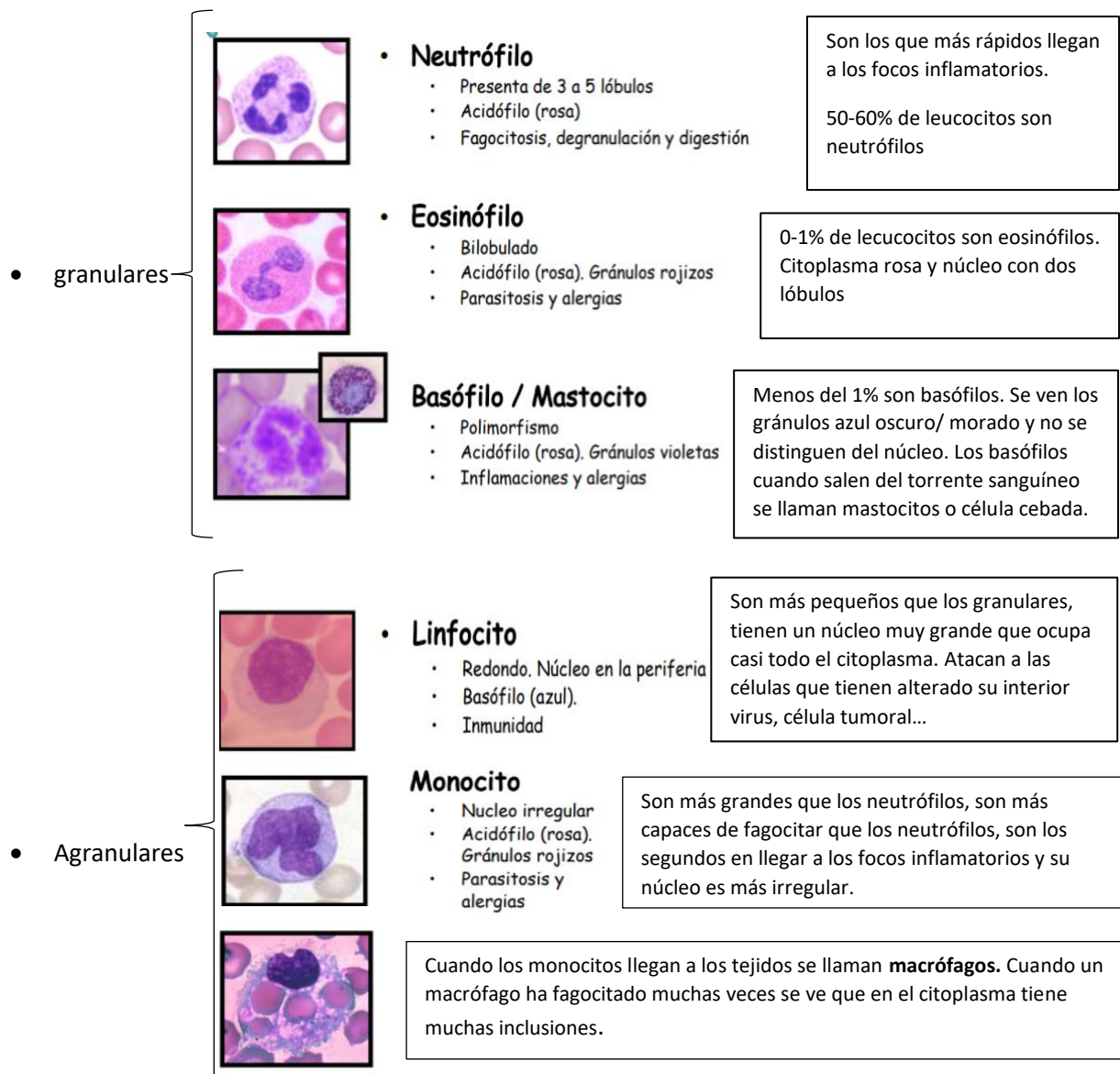
TEMA 2.2: FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA LEUCOCITARIO

La leucopoyesis es el proceso de formación de glóbulos blancos o leucocitos a partir de las células madre en la médula ósea.

En la médula ósea hay células que son pluripotenciales que pueden dar cualquier tipo de célula y se pueden dividir o diferenciar dos tipos:

- Células madre mieloides: van a dar hematíes, plaquetas y tras sucesivas divisiones y maduraciones se convierten en glóbulos blancos de tipo granulocito (**monocitos**, neutrófilos, eosinófilos y basófilos).
- Células madre linfoides: va a dar lugar a glóbulos blancos de tipo agranulocito (a partir de una célula madre linfoide se forman los precursores de los linfocitos B y T en la médula ósea). Los linfocitos T maduran en el timo y se pueden diferenciar en linfocitos T citotóxicos o T helper (CD4, CD8) y los B en el bazo y médula ósea.

Tipos de glóbulos blancos:



Cuando hay una alteración de los leucocitos se utiliza el análisis de sangre circulante y el análisis de la médula ósea para evaluar el sistema leucocitario.

En la sangre circulante se hace un recuento de los glóbulos blancos/ microlitro. Hay 4,5-5,5 millones de hematíes por cada ml³, y 4,5-11 mil leucocitos. Se saca la fórmula leucocitaria que es el número relativo en % de cada población leucocitaria.

La curva de Arneth indica el porcentaje de las diferentes categorías de neutrófilos según el número de lobulaciones de su núcleo (grado de maduración). Los neutrófilos cuando son maduros tienen varios lóbulos (entre 3 y 5 lóbulos), cuando son jóvenes no tienen lóbulos si no que tienen un núcleo arriñonado. Esto se sabe porque la médula está produciendo neutrófilos jóvenes.

EJEMPLO: Si tengo más de 11500 leucocitos y tengo mas neutrófilos de lo normal y dentro de los neutrófilos tengo en banda, es muy posible que tenga una infección y el organismo reacciona produciendo leucocitos jóvenes.

Cuando hay un aumento de población joven, se dice que la desviación se da a la izquierda

Cuando hay un aumento en el número de neutrófilos muy maduros o viejos, se dice que la desviación se da a la derecha.

La reacción leucemoide es un aumento de los leucocitos y de las formas jóvenes o inmaduras de neutrófilos, también de los precursores de los neutrófilos (mielocitos y mieloblastos). Hay un foco inflamatorio, aparecen leucocitos en mayor proporción y son jóvenes.

La reacción leucoeritroblástica se da cuando los eritroblastos (precursores de los hematíes) y los neutrófilos son inmaduros.



No proliferativos: puedes tener los leucocitos aumentados o disminuidos, pero no por una causa de una excesiva proliferación de células precursoras en la médula.

Ejemplo: una neutrofilia puede ocurrir por una inflamación crónica por lo que el número de neutrófilos va a aumentar porque habrá algún foco donde tendrán que ir a defender. Puede ser por defecto o por exceso y absoluto (si es el total) o relativo (si es el porcentaje).

Las proliferativas son cuando las células se dividen más de la cuenta en la médula. Ej leucemia, linfoma.

ALTERACIONES LEUCOCITARIAS NO PROLIFERATIVAS

- **NEUTROFILIA:** Es el aumento anormal del número de neutrófilos en el sistema circulatorio. Las causas pueden ser:

- **Fisiológicas:** el estrés (los corticoides aumentan el número de neutrófilos. El cortisol es antiinflamatorio (disminuye la liberación de ácido araquidónico para que no se produzca la liberación de prostaglandinas) e inmunosupresor, porque disminuyen la maduración de los linfocitos T pero no la de los neutrófilos). El leucograma de estrés es el aumento del número de neutrófilos pero no hay desviación izquierda. En el embarazo también hay neutrofilia porque es una situación de estrés y los linfocitos un poco más bajos porque hay una inmunosupresión (linfocitopenia) porque la madre no tiene que eliminar de su organismo el individuo que de alguna manera es un individuo extraño. El ejercicio intenso también causa neutrofilia.
- **Patológicas:** inflamación aguda en cualquier sitio del organismo, infecciones bacterianas. En las infecciones y en las inflamaciones primero aumentan los neutrófilos y después aumentan los monocitos y disminuyen los linfocitos en las infecciones bacterianas. Sabemos que una persona se ha recuperado de una infección cuando bajan los neutrófilos y monocitos y aumentan los linfocitos. Si perdura la infección puede haber una neutropenia (leucopenia), si tienes una infección que no se arregla en mucho tiempo al final los leucocitos acabarán disminuyendo porque están continuamente saliendo del torrente sanguíneo e intentando destruir a las bacterias y no acaban de conseguirlo.
En el leucograma inflamatorio hay desviación izquierda, aumento de granulocitos y aumento de neutrófilos en banda inmaduros. Destrucciones tisulares extensas como el infarto de miocardio, enfermedades metabólicas (acidosis, uremia, gota) o fumar mucho (mas de dos paquetes al día).

- **NEUTROPENIA:** Es la disminución en el número de neutrófilos circulantes. Las causas pueden ser:

- **Agranulocitosis:** incapacidad de la médula ósea para producir glóbulos blancos. Esto puede causar una anemia aplásica (pancitopenia= anemia de las tres series: hematíes, leucocitos y plaquetas), disminución o deficiencia de la leucopoyesis por la falta de vitamina B12 y B9, o síndromes mielodisplásicos (sulfonamidas, inmunosupresores, antitumorales, radiaciones...)
- Incremento en la migración o uso de neutrófilos excediendo la producción en la médula ósea (exceso de destrucción).
- Infecciones bacterianas agudas si perduran mucho tiempo, infecciones víricas (que producen e inhiben factores inhibidores de la médula ósea).
- Enfermedades autoinmunes, shock anafiláctico

- **LINFOCITOSIS:** Es el incremento en el número de linfocitos sobre el valor considerado normal. Las causas suelen ser:

Infancia, mujeres, fases de recuperación de cuadros inflamatorios, infecciones agudas/crónicas: bacterianas (más raro) o víricas, endocrinopatías (hipoadrenocorticalismos, enfermedad de Basedow: hipotiroidismo por culpa de unos anticuerpos, origen autoinmune), síndromes linfoproliferativos: leucemia linfocítica aguda y crónica.

- **LINFOPENIA:** Es la disminución en el número de linfocitos circulantes. Las causas son: Tratamiento inmunosupresor (mostazas nitrogenadas), inmunodeficiencia congénitas y adquiridas (sida), linfomas, aplasia medular grave, radiaciones ionizantes, situaciones de estrés.
- **EOSINOFILIA:** Es el incremento de eosinófilos que en general constituye una manifestación de hipersensibilidad.
Las causas son: idiopática (síndrome hipereosinofílico), infecciones agudas (escarlatina, sarampión) y crónicas (lepra, TBC), fenómenos de hipersensibilidad: parasitosis con invasión tisular (helmintos) y alergias (asma, rinitis, urticaria), endocrinopatías (Enfermedad de Addison, panhipopituitarismo (disminuidas todas las hormonas que producen la hipófisis), hemopatías malignas (leucemia mieloide crónica eosinofílica, enfermedad de Hodgkin).
- **EOSINOPENIA:** Es la disminución del número de eosinófilos. Las causas son: situación de estrés, infarto agudo de miocardio, corticoides.
- **MONOCITOSIS:** Es el aumento anormal del número de monocitos circulantes. Las causas son: anemia hemolítica inmunomediada, procesos necróticos y supurativos, enfermedades granulomatosas (TBC, brucelosis). Acompaña a la neutrofilia en infecciones agudas y situaciones de estrés.
- **MONOCITOPENIA:** Es la disminución del número de monocitos. Las causas pueden ser: tricoleucemia (leucemia de células peludas) o enfermedad de Cushing.
- **BASOFILIA:** Es el aumento en el número de basófilos. Es muy raro, pero en caso de aparecer, acompaña a la eosinofilia. Las causas pueden ser: infecciones víricas (viruela, varicela), endocrinopatías (hipotiroidismo y diabetes) y policitemia vera, LMC, asma, tras la exposición a radiaciones ionizantes.
- **BASOPENIA:** es la disminución en el número de basófilos. Las causas pueden ser: infecciones (brucela y exantemas), endocrinopatías (hiperparatiroidismo y enfermedad de Cushing) o tratamientos prolongados con heparina.

RECORDATORIO:

Cuando el proceso inflamatorio es **agudo**, el número de leucocitos aumenta, pero también aumentan los neutrófilos y las formas jóvenes. Hay desviación izquierda y también aumentan los monocitos y disminuyen los linfocitos.

Cuando el proceso inflamatorio es **crónico**, los leucocitos están aumentados (para defenderse), la neutrofilia es menos potente y la mayoría de los neutrófilos son maduros por lo que la desviación es derecha.

ALTERACIONES LEUCOCITARIAS PROLIFERATIVAS

Trastornos Linfoproliferativos

Linfoproliferativos

Agrupar las siguientes enfermedades:

- Linfoma (linfosarcoma)
 - Enfermedad de Hodgkin
 - Linfoma no Hodgkinianos (LNH)
- Leucemias:
 - Leucemia linfoblástica aguda
 - Leucemia linfoblástica crónica
- Gammapatía monoclonal:
 - Mieloma múltiple
 - Amiloidosis

Mieloproliferativos

Agrupar las siguientes enfermedades:

- Leucemias:
 - Leucemia mieloblástica aguda
 - Leucemia mieloblástica crónica
- Policitemia vera (Tema 2.1)
- Trombocitemia
- Mielofibrosis

- **LINFOMA:** tumor en ganglios linfáticos o zona donde está el tejido linfóide diseminado, más común en ganglios de cabeza y cuello. Es una neoplasia maligna que afectan al tejido linfóide. Tumores sólidos del tejido linfóide (linfocitos). Es el sexto tipo de cáncer más común.

Linfoma de Hodgkin: es un proceso tumoral de los ganglios linfáticos (transformación maligna de los linfocitos en los ganglios linfáticos). La causa es desconocida pero se ha visto que en el 60% de los casos de linfomas de Hodgkin coincide que esa persona ha tenido contacto con el VEB (virus Epstein Barr). Las células de Reed-Stenberg son características del linfoma de Hodgkin, tienen un núcleo grande y polilobulado, citoplasma abundante, basófilo, con gránulos, pseudópodos gruesos y cromatina nuclear reticulada con varios nucléolos.

La mayor incidencia se da entre los 10-20 años o a partir de los 50 años.

La clínica son linfadenopatías indoloras y progresivas de un ganglio o grupo de ellos (inflamación de ganglios al hacer presión no suele haber dolor), diseminación de la vía linfática (podemos encontrar varios en la misma zona). Los linfomas no suelen pasar a la sangre. Fiebre, pérdida de peso, cansancio, escalofríos, prurito, diaforesis (sudoración excesiva → si hay un aumento de las células circulantes el metabolismo está aumentado), linfadenopatía y esplenomegalia (siempre que hay un aumento en la producción de las células anormales como hematíes, leucocitos, plaquetas., el bazo siempre intenta destruir esas células anormales con lo cual aumenta su función y como consecuente también lo hace su tamaño). Dolor de las zonas afectadas por la compresión a zonas de alrededor, es raro y al beber alcohol hay dolor en las zonas afectadas. La tasa de curación es del 85% a los 5 años.

Linfoma NO Hodgkinianos (LNH): es un grupo heterogéneo de tumores sólidos de los órganos linfoides que difieren entre sí por el tipo de linfocito que prolifera. Es la transformación maligna del tejido linfóide normal en estadios específicos de diferenciación: linfocito T o más común linfocito B. Es más frecuente el linfoma no Hodgkiniano que el de Hodgkin. La causa es desconocida pero se sabe que hay más virus relacionados con este (VIH, HTLV-1, Epstein Barr, Helicobacter pylori). La clínica es menos característica fiebre, cansancio, sudoración nocturna, pérdida de apetito, linfadenopatía superficial indolora, puede haber diseminación y compresiones a los

pulmones, tracto GI, testículos, hígado, médula ósea. Hay un aumento de la susceptibilidad a infecciones por respuesta deficientes de anticuerpos (la mayoría son linfocitos B). Histológicamente hay una destrucción de la estructura normal de los ganglios linfáticos y el tratamiento depende del tipo de linfoma no Hodgkiniano. La tasa de supervivencia es menor que en el de Hodgkin, 55% a los 5 años.

- LEUCEMIAS

Es el conjunto de neoplasias malignas de células derivadas originalmente de las células madre hematopoyéticas, se dividen incontroladamente y pasan a circulación sanguínea y pueden infiltrarse en otros órganos (bazo, ganglios linfáticos, médula ósea, hígado) produciendo lesiones. Se caracterizan por la sustitución difusa de células de la médula ósea por células neoplásicas de la serie blanca inmaduras proliferantes no reguladas.

Las causas pueden ser:

Factores genéticos: alteración de los genes que regulan el desarrollo de las células sanguíneas → cromosoma de Philadelphia (Ph22) (la leucemia mieloide crónica está relacionada con una traslocación entre los cromosomas 9 y 22), síndrome de Down, Anemia de Falconi.

Factores ambientales: físicos (radiaciones ionizantes), químicos (exposición al benceno, fármacos antitumorales), víricos (HTLV-1).

Patogenia: La transformación maligna se origina en una sola célula hematopoyética pluripotencial. A partir de ella se produce una expansión monoclonal que da lugar a células anormales. A nivel de la MO la proliferación clonal produce un acúmulo de células anormales en diferentes fases de diferenciación y maduración (blastos). Las células leucémicas acaban pasando a sangre, donde permanecen más tiempo que las células normales. Desde la sangre invaden otros órganos: ganglios linfáticos, bazo, hígado, riñones, meninges, barrera hematoencefálica,...

Las manifestaciones clínicas son aumento de células en la médula ósea que puede causar dolor óseo, acumulación de células leucémicas en médula ósea produce factores inhibidores de crecimiento que hace que se inhiba la hematopoyesis lo que va a causar: anemia, trombocitopenia (hemorragias), agranulocitosis (infecciones y fiebre), la infiltración de células leucémicas en distintos órganos produce un aumento en el mismo (hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías, hipertensión intracraneal porque atraviesan la barrera hematoencefálica y pueden producir estas alteraciones a nivel craneal. Si no hay tratamiento se produce la lisis celular, hiperuricemia (acúmulo de ácido úrico que viene del metabolismo de las bases púricas) y se producen cálculos renales que esto puede causar ataques de gota.

Clasificación de las leucemias:

Según la rapidez de evolución de la clínica pueden ser agudas (la población celular predominante son formas inmaduras llamadas blastos, cuanto más indiferenciada es la célula más peligrosa es y peor pronóstico tiene, el curso clínico es muy rápido) o crónicas (las células presentan un estado más maduro, el curso clínico es largo y por tanto tiene mejor pronóstico).

Según el tronco celular del que provienen las células pueden ser mieloides (neoplasias malignas de células derivadas de las células madre pluripotencial mieloide → polimorfonucleares, hematíes y plaquetas) o linfoideas (neoplasias de células derivadas de las células madre linfoide → serie B y T, se originan en la médula ósea pero infiltran el bazo, ganglios, SNC y otros tejidos).

Leucemia linfoide aguda (LLA)

Es un tipo de cáncer que afecta a los precursores de los linfocitos T y B en la médula ósea. La mayoría son tumores de células progenitoras pre-B. Es más frecuente en la infancia (2-14 años). La causa es desconocida y las manifestaciones clínicas son anemia, trombocitopenia grave o infecciones secundarias (si hay menos producción de anticuerpos hay mas posibilidad de tener infecciones), hiato leucémico (se observan muchas formas inmaduras y muy pocos linfocitos maduros, no hay formas intermedias), origina esplenomegalia y linfadenopatías, puede afectar a las meninges (atravesando la barrera hematoencefálica, parálisis de nervios craneales, cefalea, náuseas, vómitos, convulsiones, coma). El pronóstico es bastante bueno con tratamiento poliquimioterápico la tasa de curación de LLA infantil es de 60-70%.

Leucemia mieloide aguda (LMA)

Es un tipo de cáncer de células mielógenas jóvenes (blastos) en la médula ósea, con una proliferación de células anormales muy rápida que se acumulan en la médula ósea, cuya acumulación progresiva se acompaña de una disminución de la producción de células sanguíneas normales. Aparece en todas las edades pero es más frecuente en adultos. Las causas pueden ser toxinas, trastornos congénitos y hematológicos, síndrome de Down. Las manifestaciones clínicas son hiato leucémico (muchas jóvenes, muy poco maduros), bastones de Auer (acúmulos de orgánulos citoplasmáticos, normalmente son lisosomas que se unen unos a otros), anemia, trombocitopenia, infecciones secundarias, hay acumulación de blastos en huesos y órganos (linfadenopatías, esplenomegalia, crecimiento de encías). no suelen atravesar la barrera hematoencefálica por lo que no hay alteración meníngea. El pronóstico es muy grave, muerte.

Leucemia linfóide crónica (LLC)

Es un cáncer que afecta a los leucocitos, se caracteriza por la proliferación clonal maligna de linfocitos B de aspecto maduros con mayor ciclo de vida. Se acumulan en sangre, médula ósea, ganglios linfáticos, hígado y bazo. La causa es desconocida. Afecta a personas de edad avanzada mas que a niños y hay mayor incidencia en hombres. Puede ser asintomática o con manifestaciones clínicas (cuando el número de células es muy alto): fiebre, astenia, sudoración nocturna, pérdida de apetito, leucocitosis muy intensa, cursa con esplenomegalia, linfadenopatía e hipogammaglobulinemia (si las células plasmáticas no producen anticuerpos habrá disminución de inmunoglobulinas), puede acompañarse de anemia leve (hemolítica autoinmune=anticuerpos contra los propios hematíes) y ocasionalmente trombocitopenia (alteración en las plaquetas). Hay algún factor que inhibe la apoptosis y además que no se suiciden o eliminen correctamente

Leucemia mieloide crónica (LMC)

Es la proliferación de células granulocíticas como resultado de una transformación maligna de la célula madre pluripotencial. La causa es la presencia del cromosoma Philadelphia (Phi). Aparece en el adulto joven.

Se desarrolla en tres fases:

Fase crónica: astenia, anorexia, esplenomegalia, alteraciones digestivas. > 100.000/mm³ leucocitos.

Fase de aceleración: síntomas sistémicos, incrementan la proporción de elementos inmaduros en la sangre y MO.

Crisis blástica: Transformación a leucemia aguda.

Siempre la leucocitosis es intensa y puede acompañarse de basofilia, eosinofilia, anemia y trombocitopenia leve. Generalmente cursa con esplenomegalia pero no adenomegalias.

El cromosoma philadelphia es una traslocación recíproca de material genético entre los cromosomas 9 y 22 → nueva proteína derivada de la fusión de los genes BCR y ABL, da resistencia a la apoptosis, la disminuyen y la inhiben.

- MIELOMA MÚLTIPLE

Es un crecimiento incontrolado de las células plasmáticas que es monoclonal (a partir de una célula plasmática), se detecta porque esa célula plasmática en expansión monoclonal produce un tipo de inmunoglobulina que aumenta mucho.

Es una gammaptía monoclonal caracterizada por la proliferación tumoral de las células plasmáticas que se ubica en la MO, pero puede infiltrarse en cualquier órgano. Hay una hiperproducción monoclonal de una Ig completa (IgA, IgG o IgD) y/o una cadena ligera aislada (proteína Bence-Jones), aparecen en orina porque el riñón tiene mucha cantidad de proteínas que filtrar por lo que no va a poder captarlas todas y se escapan por la orina.

La clínica es: dolor óseo (estas células plasmáticas alteradas en la médula producen un factor de crecimiento que hace que aumenten los osteoclastos que son los responsables de este dolor), también causan osteoporosis en pelvis, vértebras, costillas y cráneo. Lesiones en sacabocados. La mayoría de las proteínas se producen en el hígado pero hay una pequeña parte, las inmunoglobulinas.) Cuando hay muchas inmunoglobulinas habrá una hiperproteinemia que tiene complicaciones secundarias como un aumento de la densidad de la sangre, se pueden filtrar en el riñón y producir proteinuria en la orina (se ven proteínas en la orina que no se deberían ver) y puede acabar produciendo insuficiencia renal o hipercalcemia (los osteoclastos rompen el hueso y al romperse el hueso se libera calcio y fósforo). También infecciones (porque si están alteradas las células plasmáticas también estarán afectadas las células normales, es decir las células encargadas de producir anticuerpos también están alteradas y hay más dificultad para producirlos).

Las Ig monoclonales precipitan al frío (crioglobulinas) → sensibilidad al frío.

Anemia moderada porque al haber más proteínas, la sangre será más espesa. Ese aumento de densidad tiende a hacer que los hematíes se apilen y se destruyan más fácilmente (pilas de moneda) y hay un aumento de VSG (velocidad de sedimentación globular → marcador de inflamación inespecífico pero muy sensible, los hematíes precipitan más rápido). Las células plasmáticas anómalas se suelen agrupar en la médula ósea en acúmulos que se llaman nidos.