

Manejo del sangrado en leucemia promielocítica aguda

Management of bleeding in acute promyelocytic leukemia

Rey I

Lugar de trabajo: Hospital José María Ramos Mejía

irenerrey@fibertel.com.ar



SIMPOSIO
SAH - CAHT

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 • Número Extraordinario
XII Congreso del Grupo CAHT: 203-206
Septiembre 2016

Palabras clave: Leucemia promielocítica,
CID,
Fibrinolisis.

Keywords: Acute promyelocytic leukaemia,
hemorrhagic diathesis,
translocations.

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de leucemia mieloblástica (LMA) que no sólo se destaca del resto por sus características biológicas y clínicas peculiares, sino porque los blastos alcanzan cierto grado de diferenciación, con lo cual no sólo su morfología es distintiva sino que portan los elementos finalmente responsables de la signo sintomatología.

Su incidencia es muy rara en niños, va aumentando durante la adolescencia y alcanza una meseta en la edad adulta temprana, manteniéndose constante para comenzar a disminuir a partir de la sexta década.

En la clasificación franco-americano-británica (FAB) fue ubicada como LMA-M3 por la característica de sus blastos con mayor grado de maduración mieloide-granulocítica y en la actual clasificación de la OMS (WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia), ha quedado identificada dentro del grupo de las LMA con anormalidades genéticas

recurrentes como: *APL con PML-RARA*. Es excepcional que se asocie a otra lesión molecular, ya que los blastos-pseudo-promielocitos, de más del 98% de los pacientes, presentan la traslocación recíproca y balanceada entre los brazos largos de los cromosomas 15 y 17. La $t(15;17)(q24,q21)$ conduce a la fusión de los genes PML (promielocítica), en el cromosoma 15 y RAR alfa (receptor de ácido retinoico alfa) en el 17, dando lugar a la formación de genes de fusión, que codifican la proteína quimérica: PML-RARA, la cual actúa como un factor de transcripción anormal, conteniendo el dominio N-terminal de PML y la mayor porción de RARA. Esta proteína ejerce un efecto dominante negativo sobre sus proteínas parentales que están involucradas en procesos como: diferenciación mieloide, apoptosis, replicación y reparación del DNA, bloqueando la diferenciación mieloide, en una etapa que es ácido retinoico dependiente, por lo que es central en la pa-

togénesis de la enfermedad y un objetivo clave para el tratamiento.

Esta entidad nosológica se caracteriza, además, por una severa coagulopatía, siendo la hemorragia la complicación más peligrosa y representa la mayor causa de muerte temprana (MT) en los pacientes de diagnóstico reciente. Esta diátesis hemorrágica es el resultado de la combinación de muchos factores que contribuyen a desencadenar una coagulación intravascular diseminada (CID) con fibrinólisis secundaria principalmente, ya que es menos frecuente que esta sea interpretada como un fenómeno primario. La alta incidencia de muerte por hemorragia es la mayor contribución al fracaso del tratamiento de esta enfermedad curable, complicación que ocurre mayormente durante el tratamiento de inducción. Los principales factores que determinan la coagulopatía en LPA, son propiedades de los promielocitos leucémicos, sus interacciones con otras células y los efectos de los diferentes elementos contenidos en sus gránulos cuando son liberados. Por un lado, la actividad procoagulante ejercida por dos elementos que expresan estas células: el factor tisular (FT) y el procoagulante neoplásico (PN), por otro, la hipofibrinogenemia secundaria a la actividad fibrinolítica mientras se desarrolla CID, que es evidenciada por el aumento de los productos de degradación de fibrinógeno (PDF) y dímeros D (DD) y que parece exacerbada por fibrinólisis primaria, como lo demuestran los bajos niveles de plasminógeno y alfa₂ antiplasmina, junto a la elevación de activadores del plasminógeno tipo uroquinasa (u-PA) y tipo tisular (t-PA). Se agrega un rol importante desempeñado por la anexina II, altamente expresada en estas células, como así también en las endoteliales de la microvasculatura cerebral, con lo cual se explicaría la alta prevalencia de sangrado en esta localización. Ella tiene una fuerte afinidad por plasminógeno y t-PA provocando un alto incremento en la conversión de plasminógeno en plasmina. Al mismo tiempo ocurre proteólisis ejercida por las proteasas, que se encuentran en los gránulos de los blastos, sobre los factores de la coagulación como el fibrinógeno y así también, contribuyen a la diátesis hemorrágica, junto a citoquinas que actúan sobre el endotelio tornándolo procoagulante. La diátesis hemorrágica en su conjunto se encuentra exacerbada por la plaquetopenia ocasionada por la infiltración de la médula ósea y el consumo.

Por lo tanto, si bien se trata de una coagulopatía por consumo semejante a la clásica CID, con activación de la cascada de la coagulación formación de trombos, hipoperfusión, hemorragia, consumo generalizado de plaquetas y factores de la coagulación determinando fibrinólisis secundaria, los niveles relativamente normales de inhibidores naturales de la coagulación, tales como proteína C y antitrombina, la diferencian ligeramente.

Este entramado de lisis y consumo catastrófico de proteínas y plaquetas, seguramente mucho más complejo, ocurre a tal velocidad que, cuando surge la sospecha de LPA a través de los síntomas y la citomorfología, no se deberá aguardar a la confirmación diagnóstica para indicar ácido all trans retinoico (ATRA) como agente citodiferenciador dirigido, junto a la reposición de los elementos rápidamente consumidos. Según los resultados publicados por varios grupos de trabajo abocados al estudio de esta entidad, con la aplicación de estas medidas pareciera disminuir la incidencia de MT, aunque no es tan claro este resultado fuera de trabajos clínicos, como se ha puesto en evidencia en registros basados en población.

El descubrimiento de la efectividad del ATRA para tratar LPA ha sido revolucionario, aunque desafortunadamente los trastornos de la hemostasia como el sangrado y en menor medida la trombosis son cuestiones difíciles que impiden que muchos pacientes sobrevivan, especialmente en los que presentan un número elevado de leucocitos al diagnóstico. La combinación del número de glóbulos blancos y plaquetas en el diagnóstico es utilizado para diferenciar a los pacientes en tres categorías de riesgo de recidiva, pero también de presentar estas complicaciones durante la inducción.

El manejo del sangrado en esta entidad hiperaguda se basa en sostén con aporte de plasma fresco congelado, crioprecipitados, fibrinógeno y plaquetas; el aporte comienza ante la primera sospecha de enfermedad, manteniendo el recuento de plaquetas superior a 30.000 - 50.000/mm³ y de fibrinógeno >150 mg /dl, realizando controles seriados de estos valores, en ocasiones más de una vez por día (nivel de fibrinógeno, concentración de protrombina, tiempo de protrombina, tiempo de trombina, tiempo parcial de tromboplastina). Sin embargo, muchos pacientes pueden tener sólo algunos de esos parámetros alterados y aún así estar en alto riesgo de sangrado.

El nivel de fibrinógeno es útil como indicador de la severidad de la coagulopatía y de la eficacia del reemplazo terapéutico. Sin embargo no es aconsejable disminuir el ritmo de aporte (PFC, crioprecipitados, plaquetas) ante el primer ascenso o valor normal del mismo aunque pueda parecer excesivo.

Los signos biológicos de coagulopatía podrían mejorar rápidamente por efecto del ATRA, disminuyendo el riesgo de hemorragia severa. De acuerdo con la postura de Sanz y col., ante la sospecha de LPA, deben ponerse en práctica tres acciones simultáneas: 1- iniciar tratamiento con ATRA antes de confirmar el diagnóstico; 2- iniciar medidas de sostén hemoterapéutico; 3- confirmar rápidamente el diagnóstico genético. Actualmente existen varios métodos para establecer el diagnóstico dentro de los cuales, el más rápido es el de la transcriptasa reversa PCR para el transcrito PML-RAR alfa.

Se han estudiado factores de riesgo para evaluar la muerte por hemorragia durante la inducción destacando el nivel de creatinina, el número de leucocitos superior a $10.000/\text{mm}^3$ y coagulopatía; otros grupos también destacaron la edad superior a 70 años.

El cerebro y los pulmones son los sitios más frecuentemente afectados en el curso de las manifestaciones hemorrágicas; localizaciones menos frecuentes son el tracto gastrointestinal, genital y mucosas. Superadas las dos primeras semanas de tratamiento, la hemorragia puede ocurrir como consecuencia del efecto mieloablativo de la quimioterapia (Qt) en los esquemas combinados (ATRA + Qt), por plaquetopenia severa.

Con respecto al desarrollo de trombosis, de menor incidencia, puede estar asociada a ATRA. Se ha postulado que su efecto causaría un desbalance entre procoagulación y fibrinólisis, ocasionando un estado protrombótico que se sostiene durante aproximadamente dos semanas de iniciado el tratamiento. El estado procoagulante se puede exacerbar si se desarrolla el denominado síndrome de diferenciación celular inducido por el efecto del tratamiento con cualquiera de los dos elementos que actúan específicamente sobre estas células: el ya mencionado ATRA como así también el trióxido de arsénico (ATO). Por lo tanto es difícil discernir sobre el mecanismo de la trombosis, si se desarrolla como consecuencia del efecto de la intervención terapéutica o es propia de la patología. Al respecto la literatura da cuenta de pocos casos en los cuales la trombosis

fue el modo de presentación previo al inicio del tratamiento.

En el tratamiento de los pacientes considerados de riesgo alto por presentar recuentos leucocitarios superiores a $10.000/\text{mm}^3$, la quimioterapia debe agregarse tan rápido como sea posible para abortar el síndrome de diferenciación celular que conlleva riesgo de leucoestasis y distrés respiratorio.

La presencia de ciertos síntomas como cefaleas o dificultad respiratoria puede responder tanto a sangrado por coagulopatía cuanto a la presencia de leucoestasis consecuencia del síndrome de diferenciación. En la era "pre-ATRA", tanto la heparina como los anti-fibrinolíticos tuvieron un lugar en el intento de balancear este desequilibrio hemostático. Pero en la actualidad no son recomendados; incluso el grupo PETHEMA demostró que el uso de ácido tranexámico como preventivo, no impactaba en el desarrollo de hemorragia y en cambio podría ser riesgoso incorporarlo a los esquemas con ATRA. Tanto este como la aprotinina entrarían en consideración en aquellos pacientes en los cuales el sangrado persiste a pesar del aporte adecuado y con evidencia de predominio de fibrinólisis y proteólisis (alfa 2 antiplasmina y alfa 1 antitripsina muy descendidas)

La combinación de ATRA y quimioterapia se convirtió en el tratamiento clásico. El uso de ATO como tratamiento de rescate, gradualmente fue mostrando superioridad, más aún combinado con ATRA, ya que actúan de un modo sinérgico. Ambos componentes hacen blanco en PML-RARa y modulan redes claves involucradas en apoptosis, vías de diferenciación distintas pero relacionadas, logrando alta eficacia y mejorando significativamente la sobrevida. Si bien la LPA ha pasado a ser una neoplasia con altas posibilidades de curación debido a la terapia dirigida contra su anormalidad molecular característica, sigue siendo necesario considerarla como una emergencia hematológica, tal como cuando fue descrita en 1957 y potencialmente fatal. Dado que es una patología rara, es nuestra responsabilidad como hematólogos recordar y advertir sobre su existencia a los médicos clínicos e internistas, quienes son los que frecuentemente recibirán a los pacientes en primera consulta, tanto así como a los odontólogos cuando el sangrado comienza con una gingivorragia pertinaz. Asumir que el tratamiento debe ser iniciado con la sospecha diagnóstica, basada en la observación de extendidos de sangre o aspirado de médula ósea.

Remarcando la importancia de contar con agentes citodiferenciadores accesibles en las guardias de la farmacia de las instituciones como para poder iniciar su administración al menos por dos días hasta que el paciente sea derivado o pueda completar la confirmación diagnóstica.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía:

- Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Guidelines on the management of acute promyelocytic leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009;113:1875–1891.
- Aditya S. y col. A Rare Occurrence of Simultaneous Venous and Arterial Thromboembolic Events – Lower Limb Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism as Initial Presentation in Acute Promyelocytic Leukemia. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2016:10.
- Yoshiko A.y col. Disseminated intravascular coagulation observed following treatment with gemtuzumab ozogamicin for relapsed/refractory acute promyelocytic leukemia Kansai Medical University, Hirakata, Osaka 573-1010, Japan *MOLECULAR AND CLINICAL ONCOLOGY* 5: 31-34, 2016.
- Lifeng Liu, Xiaoling Yuan. Transient ischemic attack as an unusual initial manifestation of acute promyelocytic leukemia. *Int J Hematol* (2016) 104:134–138
- Massimo Brecciaa, Francesco Lo Coco. Thrombo-hemorrhagic deaths in acute promyelocytic leukemia . *Thrombosis Research* 133 S2 (2014) S112–S116.
- Hau C. Kwaan y col. The coagulopathy in acute promyelocytic leukaemia – What have we learned in the past twenty years. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 27 (2014) 11–18
- Aditi Choudhry and Thomas G. DeLoughery. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *American Journal of Hematology* . 87:596–603, 2012.