

**Leucemia promielocítica aguda. Comportamiento clínico**

**Acute promyelocytic leukemia. Clinical behavior**

**Dr. José Ignacio Larquin Comet; Dra. Angelina Leyva Diviú; Dra. Cira León Ramentol; Dra. Yisel García Fontes**

Hospital Provincial Universitario Docente Manuel Ascunce Domenech Camagüey, Cuba.

**RESUMEN**

**Fundamento:** la leucemia promielocítica aguda es una forma peculiar de leucemia aguda no linfoblástica, con características clínicas y biológicas muy específicas, que la diferencian del resto de las leucemias agudas.

**Objetivo:** corroborar las características clínicas de la leucemia promielocítica aguda teniendo en cuenta sus variedades morfológicas, así como las manifestaciones clínicas y hematológicas.

**Método:** se realizó un estudio descriptivo transversal en el departamento de Hematología del Hospital Universitario Docente «Manuel Ascunce Domenech» de la ciudad de Camagüey, desde enero de 2002 a enero de 2007. Se estudiaron 14 pacientes diagnosticados de leucemia promielocítica y el diagnóstico se realizó acorde con los criterios de la clasificación Franco-Americano-Británico (FAB), a través de la realización de la lámina periférica y la punción medular.

**Resultados:** los principales hallazgos clínicos fueron hemorragia en piel y mucosas y fiebre. Del total de los pacientes, cuatro enfermos presentaron complicaciones. Del universo estudiado, 11 evolucionaron satisfactoriamente, tres tuvieron fallo terapéutico y de ellos dos fallecieron.

**Conclusiones:** todos los pacientes presentaron trombocitopenia y la mitad leucocitosis.

**DeCS:** Leucemia promielocítica aguda/ diagnóstico

## **ABSTRACT**

**Background:** acute promyelocytic leukemia is a peculiar form of non-lymphoblastic acute leukemia, with very specific clinical and biological characteristics, that are different from the rest of acute leukemias.

**Objective:** to corroborate the clinical characteristics of acute promyelocytic leukemia taking into account its morphologic varieties, as well as clinical and hematologic manifestations.

**Method:** a descriptive cross-sectional study in the Hematology's department at Manuel Ascunce Domenech Teaching University Hospital of Camagüey city was carried out from January 2002 to January 2007. Fourteen patients diagnosed of promyelocytic leukemia were studied and the diagnosis in agreement with Franco American British classification criteria (FAB) was performed, through the realization of the peripheral lamina and the medullary puncture.

**Results:** main clinical findings were hemorrhage in skin and mucous and fever. Of the total of patients, four sick persons presented complications. Of the universe studied, 11 evolved satisfactorily, three had therapeutic failure and two of them die.

**Conclusions:** all patients showed thrombocytopenia and the half leukocytosis.

**DeCS:** Leukemia promyelocytic acute/diagnosis

## **INTRODUCCIÓN**

La leucemia, enfermedad maligna universalmente extendida, es la proliferación neoplásica de células hematopoyéticas, la cual surge producto de una mutación somática de un stem cell hematopoyético a partir del cual se origina un clon de células leucémicas; esta transformación puede ocurrir a nivel de un stem cell pluripotente mieloide o linfoide o a nivel de algunas de las células progenitoras comprometidas: unidad formadora de colonias de eritrocitos (CFU-E), unidad formadora de colonias granulomonocíticas (CFU-GM) y unidad formadora de colonias megacariocíticas (CFU-Mg).<sup>1</sup>

Las leucemias agudas se clasifican en leucemias agudas linfoblásticas (LAL) y leucemias agudas no linfoblásticas (LANL). <sup>1, 2</sup>

La leucemia promielocítica aguda (LPA), es una forma peculiar de leucemia aguda no linfoblástica, con características clínicas y biológicas muy específicas, que la diferencian del resto de las leucemias agudas. <sup>1, 3</sup>

Más del 90% de los pacientes presentan síndrome hemorrágico, que generalmente se atribuye a la existencia de coagulación intravascular diseminada (CID), principal causa de muerte temprana de no tratarse con urgencia. <sup>4, 5</sup>

Esta variedad de leucemia generalmente se presenta en pacientes jóvenes, y a pesar que la CID está presente en la mayoría de los enfermos, un diagnóstico rápido y tratamiento oportuno logran resultados muy favorables. <sup>6-9</sup>

Desde que se comenzó a tratar la LPA con el ácido retinoico el pronóstico de esta variedad de LANL cambió totalmente, se obtuvo respuesta terapéutica favorable a la inducción y la principal y más temible complicación al diagnóstico (CID) pudo controlarse ya que este medicamento induce la maduración de los promielocitos anormales. <sup>10, 11</sup>

Se ha planteado hasta hace poco que la LPA era un subtipo poco común de las LANL, sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado una frecuencia relativamente alta de la LPA en ciertas poblaciones y grupos de edades en América Latina, Europa y África que fluctúa entre el 17 y el 58 % de todos los casos de LANL en niños entre 6 y 11 % y entre el 22 y 27 % en adultos. <sup>2</sup>

La leucemia ha despertado mucho interés en los últimos años. Se han referido a su amplia distribución geográfica, a la incidencia por edad, sexo, raza, así como su relación con agentes tóxicos, radiaciones, pero aún no se conocen bien los factores que alteran la resistencia del individuo y permiten la proliferación de las células leucémicas. <sup>3, 11-13</sup>

La LPA es un subtipo de LANL con características morfológicas únicas y coagulopatías. <sup>14-18</sup>

Esta leucemia constituye el subtipo M3 en la clasificación Franco-Americano-Británica (FAB) de las leucemias agudas no linfoblásticas. <sup>17, 19, 20</sup>

Es una enfermedad bien definida, se caracteriza por la presencia de promielocitos atípicos en sangre periférica y en médula ósea, que contienen en su citoplasma bastoncillos de Auer en empalizada. La cifra de hemoglobina puede presentar valores normales o disminuidos. La coagulopatía de consumo es una alteración hematológica que generalmente siempre está presente. Esta variedad leucémica tiene un fenotipo inmunológico peculiar y una alteración citogenética específica, la traslocación t(15q;17q), con su contrapartida molecular, el gen híbrido PML/RARA,

resultante de la fusión del gen PML del cromosoma 15 y el gen RARA del cromosoma 17. <sup>1,9</sup>

Existen dos variantes de LPA:

- Variante hipergranular: los promielocitos constituyen más del 30 por ciento de las células mieloides, tienen gránulos prominentes, que pueden ascender al núcleo y bastones de Auer abundantes. <sup>9,17</sup>

- Variante microgranular: los promielocitos tienen un núcleo irregular plegado o bilobulado semejante al precursor monolítico y un citoplasma con gránulos muy pequeños para ser reconocidos por el microscopio de luz y bastoncillos de Auer aislados. <sup>2,9</sup>

La LPA representa aproximadamente el 10 por ciento de la LANL en los adultos.<sup>8</sup>

En Cuba la frecuencia de esta variedad de leucemia no había sido precisada hasta el año 2001 que se publicó en un trabajo de Milanés M (2001) y colaboradores, representando la LPA el 8.8 por ciento de los casos de LANL, el 10.1 % de todos los casos de LA en adultos y el 6.5 por ciento de todos los casos de LA en niños y el 15.3 por ciento de todos los casos de LANL en adultos. <sup>8</sup>

Teniendo en cuenta esa perspectiva decidimos corroborar las características clínicas de la LPA teniendo en cuenta sus variedades morfológicas y caracterizando las manifestaciones clínicas y hematológicas.

## MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo transversal en el Departamento de Hematología del Hospital Universitario Docente Manuel Ascunce Domenech de la ciudad de Camagüey, en el período comprendido de enero del 2002 a enero del 2007.

El universo de trabajo estuvo representado por la totalidad de los pacientes diagnosticados con esa enfermedad. Se realizó un muestreo intencional puro. (30) Se utilizó el método de análisis de documentos, se utilizaron utilizadas las historias clínicas, seleccionando en todos los casos las siguientes variables:

- Datos clínicos: síntomas y signos.
- Exámenes complementarios realizados.
- Tipo morfológico clasificado.

Todos los casos de LPA estudiados fueron diagnosticados acorde con el criterio morfológico de la clasificación FAB, <sup>17</sup> realizado en médula y en la extensión de sangre periférica. No se le realizó a ningún paciente estudio citoquímico, inmunológico y molecular por la imposibilidad de su realización en nuestro centro, lo que no disminuye la confiabilidad diagnóstica descrita en la bibliografía. <sup>17</sup>

Los datos recogidos fueron procesados por los autores, quienes confeccionaron una base de datos con todos los pacientes y las variables en estudio y realizaron una valoración cualitativa de cada caso y establecieron comparaciones.

## RESULTADOS

Ningún paciente había recibido tratamiento quimioterápico ni sufrido una exposición significativa a presuntos tóxicos medulares.

Al diagnóstico los síntomas y signos más frecuentes encontrados en la totalidad de los pacientes fueron la hemorragia que estuvo presente en un elevado número de enfermos, representando el 85, 71 %; seguido de la fiebre presente en seis pacientes para un 42, 85 %. La hepatoesplenomegalia e hipertrofia gingival estuvo presente en un reducido número de casos. Tabla 1.

**Tabla 1. Pacientes según síntomas y signos clínicos**

Síntomas y signos	No.	%
Fiebre	6	42,85
Hemorragia en piel y mucosas	12	85,71
Esplenomegalia	3	21,42
Hipertrofia gingival	1	7,14
Hepatomegalia	3	21,42
Total	14	100.00

El diagnóstico morfológico en todos los pacientes se hizo teniendo en cuenta solamente el estudio de lámina periférica y punción medular.

La trombocitopenia estuvo presente en todos los pacientes (100 %), seguidos de la anemia en 11 pacientes para un 78, 57 %. Sólo seis pacientes presentaron leucocitos altos para un 42, 85 %. El porcentaje de promielocitos fue elevado en la totalidad de los enfermos, oscilando la infiltración de promielocitos entre un 30 y un 75 %. Tabla 2.

**Tabla 2. Conteo celular según medulograma**

Valores	XHb(g/l)		Sangre periférica				Punción medular (pro-mielocitos)	
			XXLeuc( $\times 10^9/l$ )		XXXplaq( $\times 10^9/l$ )			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Bajo	11	78,57	1	7,14	14	100	0	0
Normal	3	21,42	7	50	0	0	0	0
Alto	0	0	6	42,85	0	0	14	100

Nota: n=14

Valores de referencia

X H - 130 - 170

M - 120 - 160

XX 4,5 - 11

XXX 150 - 350

Promielocitos alto + 30%

Las complicaciones pretratamiento fueron hemorragia pulmonar y cerebral y en tratamiento insuficiencia renal aguda y síndrome de lisis tumoral. Estas últimas debidas a la terapéutica citostática utilizada en la inducción. Tabla 3.

**Tabla 3. Pacientes según complicaciones antes y durante el tratamiento**

Complicaciones	Antes del tratamiento		Durante el tratamiento	
	No.	%	No.	%
Hemorragia pulmonar	1	7,14	0	0
Hemorragia cerebral	1	7,14	0	0
Insuficiencia renal aguda	0	0	1	7,14
Síndrome de lisis tumoral	0	0	1	7,14

## DISCUSIÓN

La hemorragia en piel y mucosas fue la manifestación clínica más frecuente, complicación esta que de no tratarse oportunamente da al traste con la vida del paciente. Generalmente la fiebre como síntoma que traduce actividad tumoral estuvo presente en un gran número de casos. La hepatoesplenomegalia fue encontrada en un pequeño número de pacientes. Estas manifestaciones clínicas han sido frecuentemente descritas por muchos autores.<sup>6, 8</sup>

El conteo celular cualitativo en lámina periférica correspondió con los datos esperados en esta variedad leucémica donde la trombocitopenia generalmente está presente en la mayoría de los casos diagnosticados. La cifra de leucocitos en la leucemia promielocítica aguda indistintamente puede estar normal, baja o alta. Nuestros resultados morfológicos no difieren con otros autores.<sup>1, 3</sup> En la totalidad de los pacientes hubo una infiltración de médula ósea de más del 30 % de promielocitos hipergranulares caracterizados por abundantes granulaciones que en muchos de los pacientes fue impreciso determinar límite núcleo citoplasma, numerosos bastones de Auer en empalizada y nucleolos poco visibles. Datos morfológicos descritos ampliamente en la bibliografía consultada.<sup>1, 3, 6, 10, 16</sup>

La complicación más frecuente y temida en la leucemia promielocítica aguda es la hemorragia a cualquier nivel, pero con mayor frecuencia en piel y mucosas. En nuestro trabajo fue la hemorragia a nivel de órgano la que presentaron dos pacientes pretratamiento lo que coincide con la bibliografía.<sup>12-14</sup> Las complicaciones después de iniciado el tratamiento de inducción fueron dependientes del mismo (insuficiencia renal aguda y síndrome de lisis tumoral). Se ha reportado ampliamente en la literatura que las mismas pueden presentarse.<sup>15-18</sup>

## CONCLUSIONES

Dentro de los pacientes con LPA, la hemorragia en piel y mucosas y la fiebre fueron los hallazgos clínicos más frecuentes.

Todos los pacientes presentaron trombocitopenia y cerca de la mitad leucocitosis.

Las complicaciones pretratamiento fueron dependiente de hemorragia y las complicaciones durante el tratamiento dependiente del mismo.

La mayoría de los pacientes con la variedad hipergranular tuvo una respuesta favorable, no sucedió así en la microgranular que sólo fue la mitad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beyrías Suárez L, Uría Carnot J, Arenas de Castro R, Perurena Muñío J, Hernández Martínez C et al. Leucemias agudas en pacientes mayores de 60 años. Hospital Clínico Quirúrgico «Hermanos Ameijeiras» Servicio de Hematología. Rev Cubana Med 2003; 42(1):18-26.
2. Roldán Milanés MT, Ramírez Henández P, Guerchicoff Svarch E, Antuña Marrtínez G, Santovenia Ballester JM. Frecuencia de la leucemia promielocítica en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2001; 17 (1).
3. Sainty D, Liso V, Cantu-Rajnoldi A. A new morphologic classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying PLZF/RARA gene rearrangements. Group Francais de Cytogenetique Hematologique, UK Cancer Cytogenetics Group and BIOMED 1 European Community-Concerted Action «Molecular Cytogenetic Diagnosis in Haematological Malignancies. Blood 2000; 96:1287-1296.
4. Tallman MS. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia and its potential in other hematologic malignancies. Semin Hematol 2004:38-48.
5. Leucemia. [en línea] 2006 [Fecha de acceso 3 de Febrero 2007]. URL disponible en: <http://wikimedia foundation.org/>.
6. Tratado de Medicina Interna de Cecil. Ciudad Habana: Pueblo y Educación; 2002. p. 218088
7. Beers M. Leucemias. En: Beers Mark, Berkow R. The merck manual. Merck. 10ed; 1999. p. 944953.
8. Grimwade D, Gorman P, Duprez E. Characterization of cryptic rearrangements and variant translocations in acute promyelocytic leukemia. Blood. 2004; 90(4):876-85.
9. Mancini M, Nanni M, Cedrone M. Combined cytogenetic, FISH and molecular analysis in acute promyelocytic leukaemia at diagnosis and in complete remission. Br J Haematol. 2005; 91:878-84.
10. Promyelocytic Leucemia. DOI: 10.2169/internaimedicine.46.1780. 2004 Rio Asou. All-trans Retinoic Acid in the Treatment of Acute.
11. Pinheiro Feitosa R, Pelloso Flores LA, Yamamoto M, Chauffaille Ferrari ML, Bordim JO. Síndrome ATRA: experiência de 10 años. Vol.49 nº 1. 2005..
12. Löwenberg B, Griffin Jd, Tallman MS. Acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia. Hematology. 2003; 82-101. .
13. Warrell RP. Pathogenesis and management of acute promyelocytic leukemia. Ann Rev Med. 2006; 47:555-65. .



14. Gilbert RD, Karabus CD, Mills AE. Acute promyelocytic leukemia. A childhood cluster. *Cancer*. 1997; 59:933-5.
15. Malta Corea A, Pacheco Espinoza C, Cantú Rajnoldi A, Conter V, Lietti G, Masera G, et al. Childhood acute promyelocytic leukemia in Nicaragua. *Ann Oncol*. 2003;4: 892-4.
16. Ruiz-Argüelles GJ. Promyelocytic leukemia in Mexican mestizos. *Blood* 2004; 89:348-9.
17. Tomas JF, Fernández-Rañada JM. About the increased frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos: the experience from a center in Spain. *Blood* 2005; 88:2357.
18. Jones ME, Saleem A. Acute promyelocytic leukemia: review of literature. *Am J Med* 2008; 65:673-7.
19. Manoharan A. Acute myeloblastic leukemia in the elderly biology; prognostic factors and treatment. *Int J Hematol*. 2003;68:235-43.
20. Rowe JM. Treatment of acute myelogenous leukemia in older adults. *Leukemia*. 2005; 14:480-7.

Recibido: 17 de marzo de 2008.

Aceptado: 31 de julio de 2008.

*Dr. José Ignacio Larquin Comet.* Especialista de I Grado en Hematología. Asistente. Hospital Provincial Universitario Docente Manuel Ascunce Domenech Camagüey, Cuba.