

Dra. Valeska Vega
Hematóloga - HSJDD

Leucemia Promielocítica

Índice:

Parte I: Leucemia Promielocítica

- Definición
- Cómo hacer un Diagnóstico Precoz
 - Clínica: Coagulopatía
 - Laboratorio: Hemograma y Pruebas de Coagulación
 - Mielograma
 - Biología Molecular
- Manejo Inicial

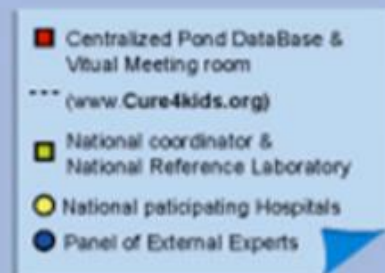
Definición

- Leucemia Mieloide Aguda
- FAB (French – American – British) : M₃
- WHO (2008) :
Leucemia Promielocítica Aguda
con t(15;17) (q24.1);q(21.1);
PML /RARa
- 16% de las LMA
- Más frecuente en adultos,
después de 2º década y hasta los 60 años.

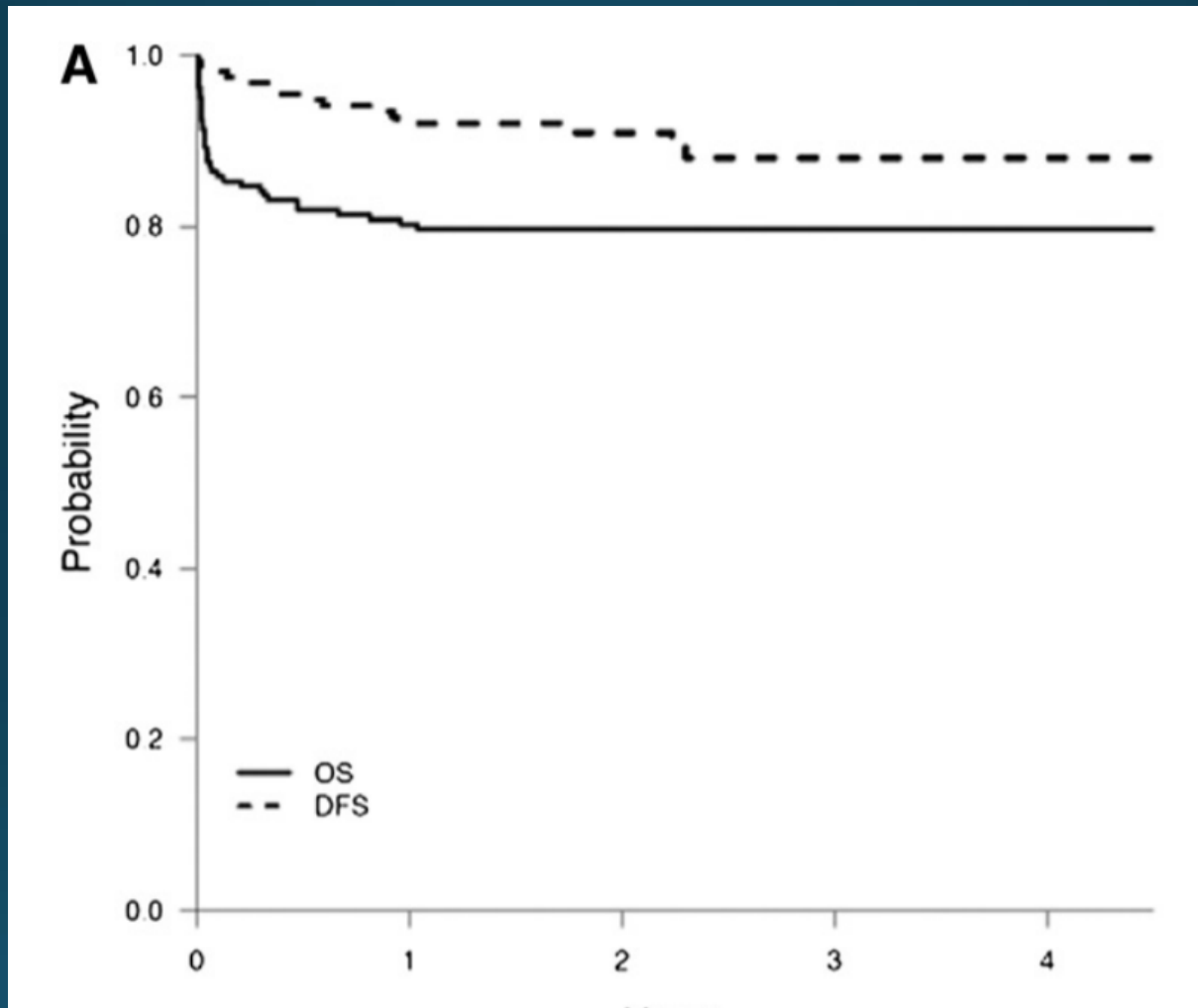
Diagnóstico Precoz: Importancia

B

International Consortium on APL Network Organization



Resultados

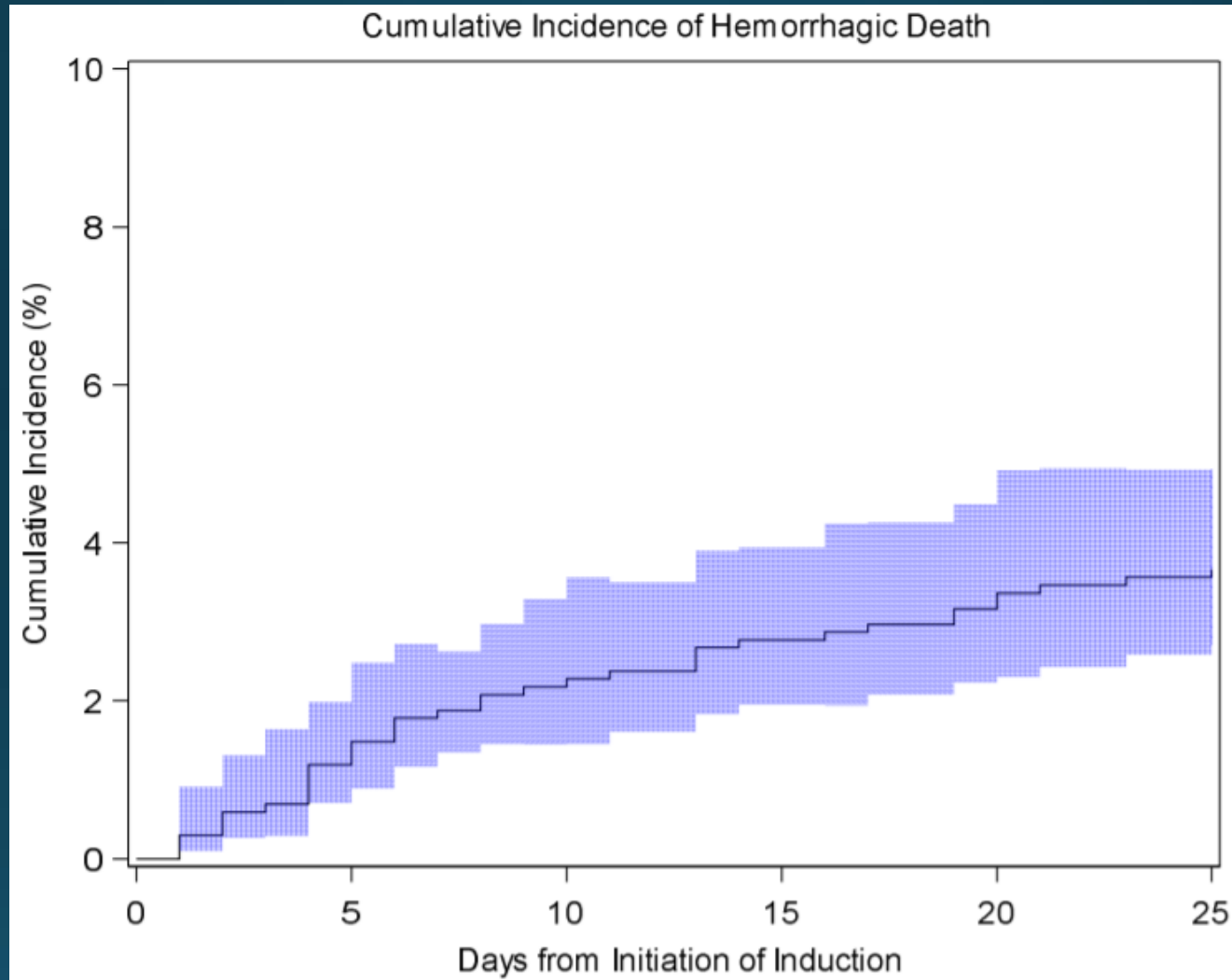


Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL.

Eduardo M. Rego, Haesook T. Kim, Guillermo J. Ruiz-Argüelles, Maria Soledad Undurraga et al.

Blood. 2013;121(11):1935-1943.

Incidencia acumulativa de muerte por hemorragia



Determinants of Fatal Bleeding during Induction Therapy for Acute Promyelocytic Leukemia in the ATRA Era. Simon Mantha, MD, MPH , Debra A. Goldman, MS , Sean M. Devlin, PhD , Ju-Whei Lee, PhD.
Blood 2017 :blood-2016-10-747170

Univariate Cox Proportional Hazards Models for the Risk of Bleeding Death in the First 30 Days

		N Included(#H D)	HR	[95% CI]	p- value
Age (years)*		1009 (37)	1.07	[0.89 - 1.30]	0.463
PT (seconds)*		837 (33)	1.07	[1.00 - 1.14]	0.054
WBC Count* (1000 cells/mcL)*		999 (37)	1.07	[1.03 - 1.10]	<.001
WBC Count (grouped)	High Risk(≥ 20)	129 (16)	5.49	[2.86 - 10.52]	<.001
	Low Risk(<20)	870 (21)	REF		
Platelet Count* (1000 cells/mcL)		999 (37)	0.91	[0.81 - 1.02]	0.107
Platelet Count (grouped)	High Risk(<30)	484 (21)	1.41	[0.74 - 2.71]	0.297
	Low Risk(≥ 30)	515 (16)	REF		
Peripheral Blast Count* (1000 cells/ mcL)		870 (34)	1.12	[1.05 - 1.19]	<.001
PTT* (seconds)		882 (37)	0.95	[0.79 - 1.15]	0.627
Fibrinogen (mg/dL)		861 (35)	1.00	[1.00 - 1.00]	0.689
Hemoglobin(g/dL)*		996 (37)	0.54	[0.10 - 2.83]	0.464
Creatinine Clearance* (ml/min)		869 (36)	0.96	[0.86 - 1.07]	0.495
ECOG Performance Status	Poor(3-4)	56 (5)	2.76	[1.07 - 7.08]	0.035
	Good(0-2)	939 (32)	REF		
FAB Classification	M3v	125 (8)	2.28	[0.99 - 5.29]	0.054
	M3	592 (17)	REF		

Determinants of Fatal Bleeding during Induction Therapy for Acute Promyelocytic Leukemia in the ATRA Era. Simon Mantha, MD, MPH , Debra A. Goldman, MS , Sean M. Devlin, PhD , Ju-Whei Lee, PhD.
Blood 2017 :blood-2016-10-747170

¿Cómo hacer un Diagnóstico Precoz?

Clínica

**Infiltración
Medular**

Anemia
Neutropenia
Trombocitopenia

+

Coagulopatía

CID
Hiperfibrinólisis

Laboratorio

Hemograma

Pruebas de
Coagulación
(con Fibrinógeno)

LDH

Pruebas renales y
P.Hepático

- Mujer de 46 años, Sd de Down.
- Debutó con cuadro de petequias de 20 días de evolución.
- Pancitopenia al hemograma: Hcto: 20, Hb: 6,3, Plaq: 21.000 y Leucocitos de 540), LDH discretamente elevada (287), alteración de P. de coagulación (T.P de 54 %, INR de 1,5) y P. hepáticas dentro de límites normales
- Ingresó a SUAO Jueves 09/10/2014.
- Se transfundió durante el fin de semana (11-13-14/10) GR, crioprecipitados, PFC y plaquetas, por alteración de pruebas de coagulación.
- Se presenta a hematología, y se inicia manejo con ATRA (después del fin de semana!) y quimioterapia de inducción.
- Del punto de vista neurológico, evoluciona somnolienta, por lo que se sospecha de sangrado intracerebral. TAC de cerebro sin contraste informó hematoma subcortical frontal derecho sin efecto de masa, por lo que se aumentan metas previas de plaquetas a >100.000.
- desde el punto de vista neurológico evoluciona sin nuevo compromiso de conciencia, sin focalidad neurológica, con coagulopatía en regresión parcial durante la segunda semana de inicio de ATRA, evidenciándose diferenciación de hemogramas posteriores.

RUT	:		N° De	:	1404231245		
Nombres	:		Procedencia	:	URGENCIA		
Fec. Nacimiento	:	28/12/1992	Sexo:	F	Servicio / Consult	:	Emerg.Adulto HSJD
Edad	:	22 AÑOS	Sala CATEG	:	/ Cama		
Médico Solicitante	:	OTRO	Fecha Recepción	:	23/04/2014 14:39:55		
Fecha De Ingreso	:	23/04/2014					

EXAMEN	RESULTADO	UNIDAD	VALOR DE REFERENCIA	FECHA VALIDACIÓN	RESULTADO PREVIO
--------	-----------	--------	---------------------	------------------	------------------

HEMATOLOGIA

HEMOGRAMA

Método: Automatizado, Sysmex XE-2100.D

HEMOGRAMA

Recuento de Leucocitos	:	1.91	x10 ³ /uL	4.5	-	12.0
Recuento de Eritrocitos	:	1.47	x10 ⁶ /uL	4.0	-	5.4
Hemoglobina	:	5.5	g/dL	12.0	-	16.0
Hematocrito	:	15	%	36	-	48
VCM	:	102	fL	80	-	96
HCM	:	37	pg	26	-	32
CHCM	:	36	gr/dL	32	-	36
Recuento de Plaquetas	:	30	x10 ³ /uL	150	-	400
Eritroblastos	:	2	/100 Leucocitos	0.0	-	0.0
Velocidad de Eritrosedimentacion	:		mm/hora	0.0	-	0.0

Formula Diferencial

	Eosinófilos	Basófilos	Blastos	Promielocitos	Mielocitos	Juveniles	Baciliformes	Neutrófilos	Linfocitos	Monocitos	Plasmocitos
Porcentaje	0 %	1 %	5 %	23 %	0 %	0 %	0 %	1 %	70 %	0 %	0 %
Referencia	(1 - 4)	(0 - 2)	(0 - 0)	(0 - 0)	(0 - 0)	(0 - 1)	(0 - 3)	(50 - 70)	(20 - 35)	(2 - 8)	0 - 0
mm3	0	19.1	95.5	439.3	0	0	0	19.1	1337	0	0
Ref./Abs	(45 - 480)	(0 - 240)	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0	(2,250 - 8,400)	(900 - 4,200)	(90 - 960)	0 - 0

Caracteres al Frotis

ERITROCITOS Normales

LEUCOCITOS Se observa

PLAQUETAS Normales

Blastos de aspecto mieloide: 5%

Recuento confirmado al frotis: .

COMENTARIO:

23% PROMIELOCITOS CON
PRESENCIA DE BASTONES DE AUER.

RUT	:		N° De	:	1409160513
Nombres	:		Procedencia	:	HOSPITALIZADOS
Fec. Nacimiento	:	13/04/1971	Sexo:	F	Servicio / Consult
Edad	:	43 AÑOS			UTI Medico HSJD
Médico Solicitante	:	OTRO	Sala	/	Cama
Fecha De Ingreso	:	16/09/2014	Fecha Recepción	:	16/09/2014 9:38:57

EXAMEN	RESULTADO	UNIDAD	VALOR DE REFERENCIA	FECHA VALIDACIÓN	RESULTADO PREVIO
--------	-----------	--------	---------------------	------------------	------------------

HEMATOLOGIA

HEMOGRAMA

Método: Automatizado, Sysmex XE-2100.D

HEMOGRAMA

Recuento de Leucocitos	:	46.25	x10^3/uL	4.5	-	12.0
Recuento de Eritrocitos	:	2.29	x10^6/uL	4.0	-	5.4
Hemoglobina	:	7.3	g/dL	12.0	-	16.0
Hematocrito	:	21	%	36	-	48
VCM	:	91	fL	80	-	96
HCM	:	32	pg	26	-	32
CHCM	:	35.1	gr/dL	32	-	36
Recuento de Plaquetas	:	56	x10^3/uL	150	-	400
Eritroblastos	:	4	/100 Leucocitos	0.0	-	0.0

Formula Diferencial

	Eosinófilos	Basófilos	Blastos	Promielocitos	Mielocitos	Juveniles	Baciliformes	Neutrófilos	Linfocitos	Monocitos	Plasmocitos
Porcentaje	0 %	1 %	84 %	0 %	0 %	0 %	0 %	4 %	5 %	6 %	0 %
Referencia	(1 - 4)	(0 - 2)	(0 - 0)	(0 - 0)	(0 - 0)	(0 - 1)	(0 - 3)	(50 - 70)	(20 - 35)	(2 - 8)	0 - 0
mm3	0	462.5	38850	0	0	0	0	1850	2312.5	2775	0
Ref./Abs	(45 - 480)	(0 - 240)	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0	(2,250 - 8,400)	(900 - 4,200)	(90 - 960)	0 - 0

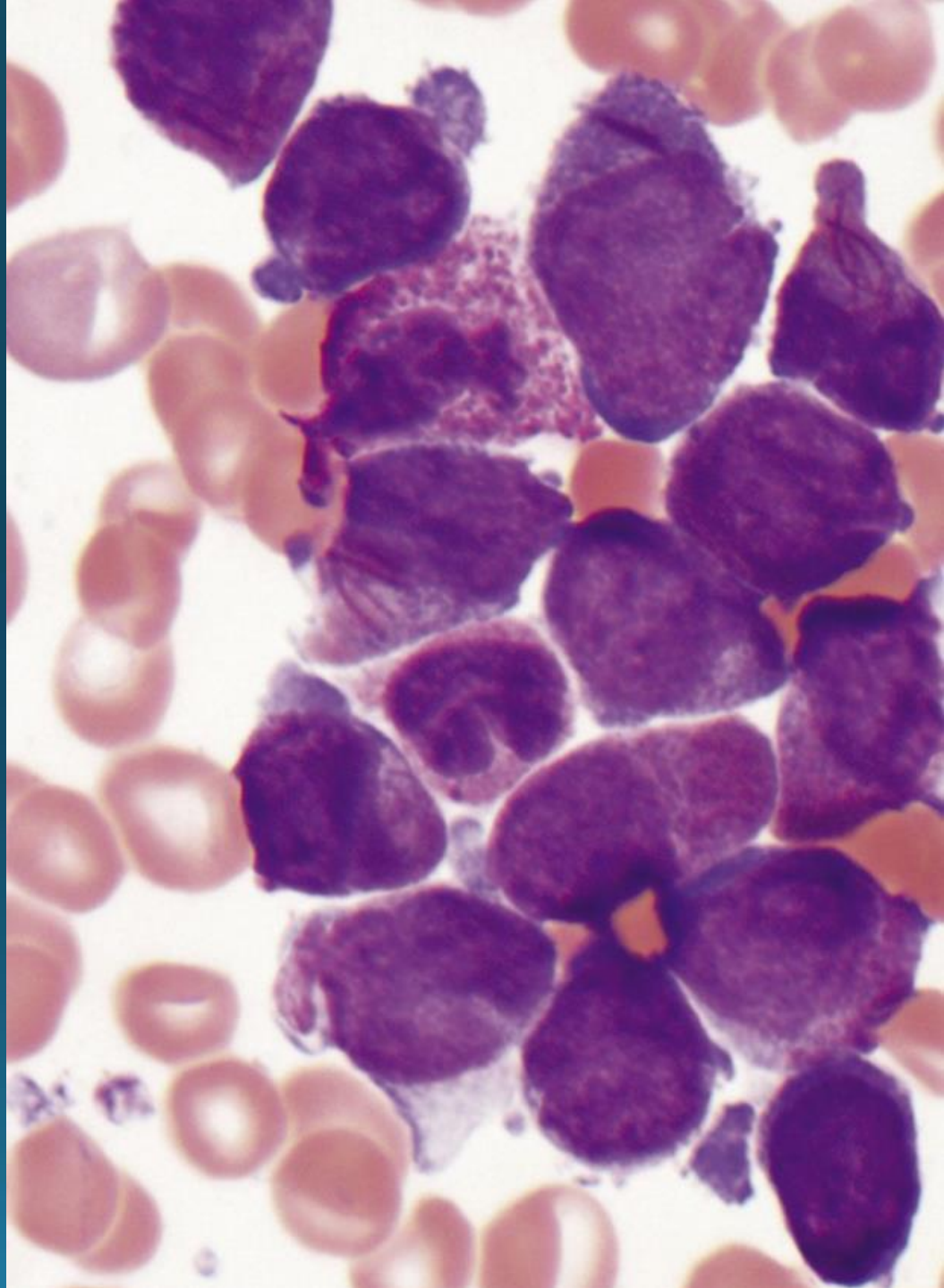
Caracteres al Frotis

ERITROCITOS Se observa
Anisocitosis: Leve
Policromatofilia: Leve

LEUCOCITOS Se observa
Blastos de aspecto mieloide: .

PLAQUETAS Normales
Recuento confirmado al frotis: .

Mielograma



INFORME DE INMUNOFENOTIPO

Método: Citometría de Flujo

Folio: 20142794 **Fecha Solicitud:** 14/10/2014
Nombre: **Fecha Informe:** 14/10/2014
Rut:
FechaNac.: 07/02/1968 **Edad:** 47 años. 4 meses. **Muestra Estud.:** Médula ósea
Procedencia: Hospital San Juan de Dios
Médico tratante: Dra. Sandra Aranda
Diag. referencia: Obs. Leucemia

ANTIGENOS DE SUPERFICIE

LINEA LINFOIDE B	LINEA LINFOIDE T	LINEA MIELOIDE	OTROS
CD 19 negativo	CD 1a	CD 13 80	CD 45 99
CD 22	CD 2 negativo	CD 33 99	CD 38
CD 23	CD 3	CD 14	CD235a
Kappa	CD 4	CD 15 57	CD 99
Lambda	CD 5	CD 117 99	CD 56 negativo
FMC7	CD 7 negativo	CD 16	CD 57
CD 79b	CD 8	CD 11b negativo	NK *
CD 20	CD 25	CD 11c	
CD 138		CD 71	* = NK [CD3 - (CD16 + CD56)]
		CD 64 92	
LINEA LINFOIDE INMADURA	STEM CELL	ANTIGENOS CITOPLASMATICOS	
CD 10 negativo	CD 34 negativo	Tdt	clgM
		cMPO	cCD41a
		cCD3	cCD61
		cCD79a	cKappa
		cCD22	cLambda
			cLisozima
ASOCIACION HLA			
HLA - DR negativo			

Morfología: LMA-M3 hipergranular.

Inmunofenotipo: Se observa 93% blastos de estirpe mieloide, FSC/SSC alto, que expresan CD13, CD15, CD33, CD64 y CD117. Negativos para CD34, CD56 y HLA-DR.

Diagnóstico: Compatible con Leucemia promielocítica aguda.

Comentario: Se sugiere confirmar diagnóstico con estudio citogenético y molecular.

Biología Molecular

Ministerio de
Salud

INFORME ESTUDIO MOLECULAR

Folio: 20142794 **Fecha Solicitud:** 14/10/2014
Nombre: **Fecha Informe:** 16/10/2014
Rut:
FechaNac.: 07/02/1968 **Edad:** 47 años. 4 meses. **Tipo Muestra:** MO
Procedencia: Hospital San Juan de Dios
Médico tratante: Dra. Sandra Aranda
Diag. referencia: Obs. Leucemia

Estudio	Metodo	Resultado	
t(15;17)	RT-PCR	Positivo	Se detecta transcrito del gen fusión PML-RARa, punto de quiebre bcr1.
t(8;21)	RT-PCR	Negativo	No se detecta transcrito del gen fusión RUNX1/RUNX1T1.
FLT3-ITD	PCR	Negativo	

Citogenética



Conclusión: Hallazgo de un clon anormal de 47 cromosomas con t(15;17) y trisomía 21 constitucional, en el 100% de las células analizadas.

ISCN: 47,XX,t(15;17)(q24;q21),+21c[20]

Comentarios: LMA M3. Síndrome de Down

Manejo Inicial: Urgencia Médica

Leucemia Promielocítica Aguda

ATRA/ATO

Promielocitos

Infección

Apoptosis

trombocitopenia

Apoptosis

Factor Tisular

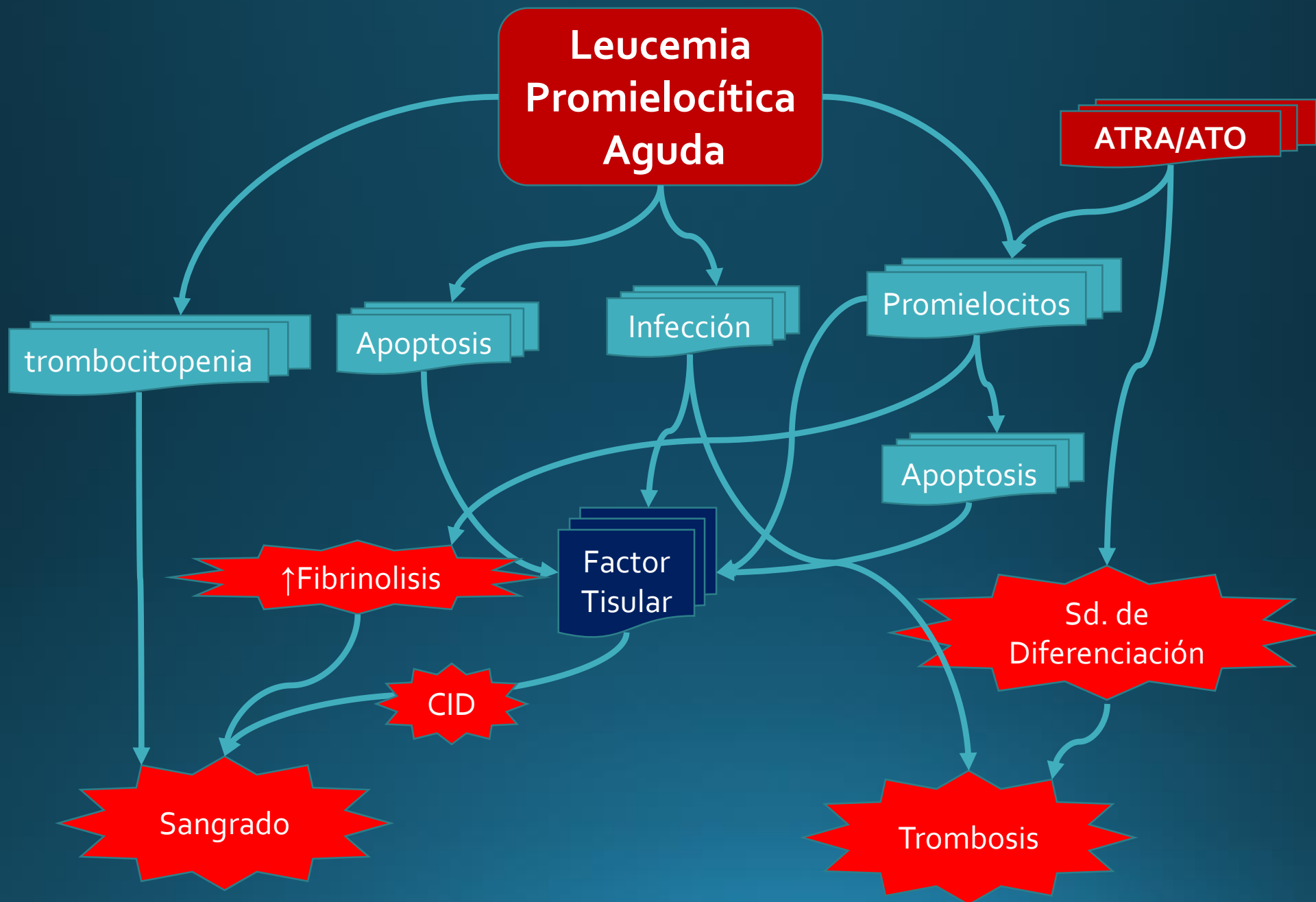
↑Fibrinolisis

Sd. de Diferenciación

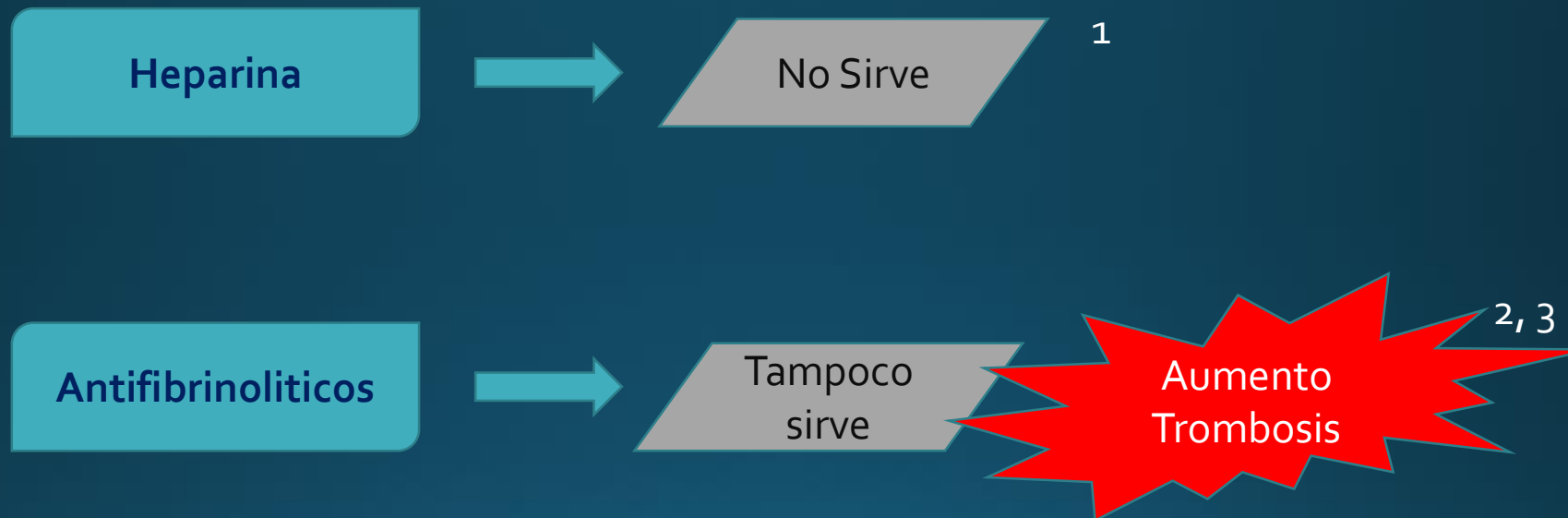
CID

Sangrado

Trombosis



Manejo Inicial



1. Rodeghiero F, Avvisati G, Castaman G, Barbui T, Mandelli F. Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. *Blood* 1990;75(11):2112–2117
2. Hashimoto S, Koike T, Tatewaki W, et al. Fatal thromboembolism in acute promyelocytic leukemia during all-trans retinoic acid therapy combined with antifibrinolytic therapy for prophylaxis of hemorrhage. *Leukemia* 1994;8(7):1113–1115
3. Mahendra P, Keeling DM, Hood IM, Baglin TP, Marcus RE. Fatal thromboembolism in acute promyelocytic leukaemia treated with a combination of all-trans retinoic acid and aprotinin. *Clin Lab Haematol* 1996;18(1):51–52

Manejo Inicial

(prevención de Sd. De lisis tumoral, manejo de neutropenia febril, etc)

Iniciar ATRA con la sospecha
NO esperar a confirmación de biología molecular

Sangrado clínico disminuirá entre 5-7 días

Perfil de coagulación y fibrinólisis se normalizará a los 14 días aprox.

Aparecerá leucocitosis con peak a los 20 días aprox., desviación izquierda, aumentará riesgo de trombosis y Sd Diferenciación

Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2009;113(9): 1875–1891

ATRA

Ácido Trans Retinoico
Cápsulas de 10 mg
 45 mg/m^2

En menores de 20 años:
 25 mg/m^2

Dividido en 2 dosis.



Manejo Inicial

Agresivo soporte transfusional con hemoderivados para:

Plaquetas $> 30,000 - 50,000$

Fibrinógeno $> 100-150 \text{ mg/dL}$

Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2009;113(9): 1875–1891

ATRA = All Trans Retinoic Acid= Tretinoína derivado de Ácido Retinoico ≠ ISotretinoína

- No moler
- Si se administra por sonda puede haber niveles plasmáticos mas bajos.
- Leucocitosis (>40%)
- Pseudotumor cerebri
- Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia (60%)
- Fotosensibilidad
- Embarazo: categoría D
- Puede disminuir efectividad de anticonceptivos orales.
- Metabolismo Hepático via CYP
- Alteración P. Hepáticas (>60%)
- Si aumento de enzimas hepáticas >5 veces suspender temporalmente.

Síndrome de Diferenciación

Diagnóstico

Fiebre (95%)

Hipotensión

Falla renal (46%)

Edema

↑ Peso

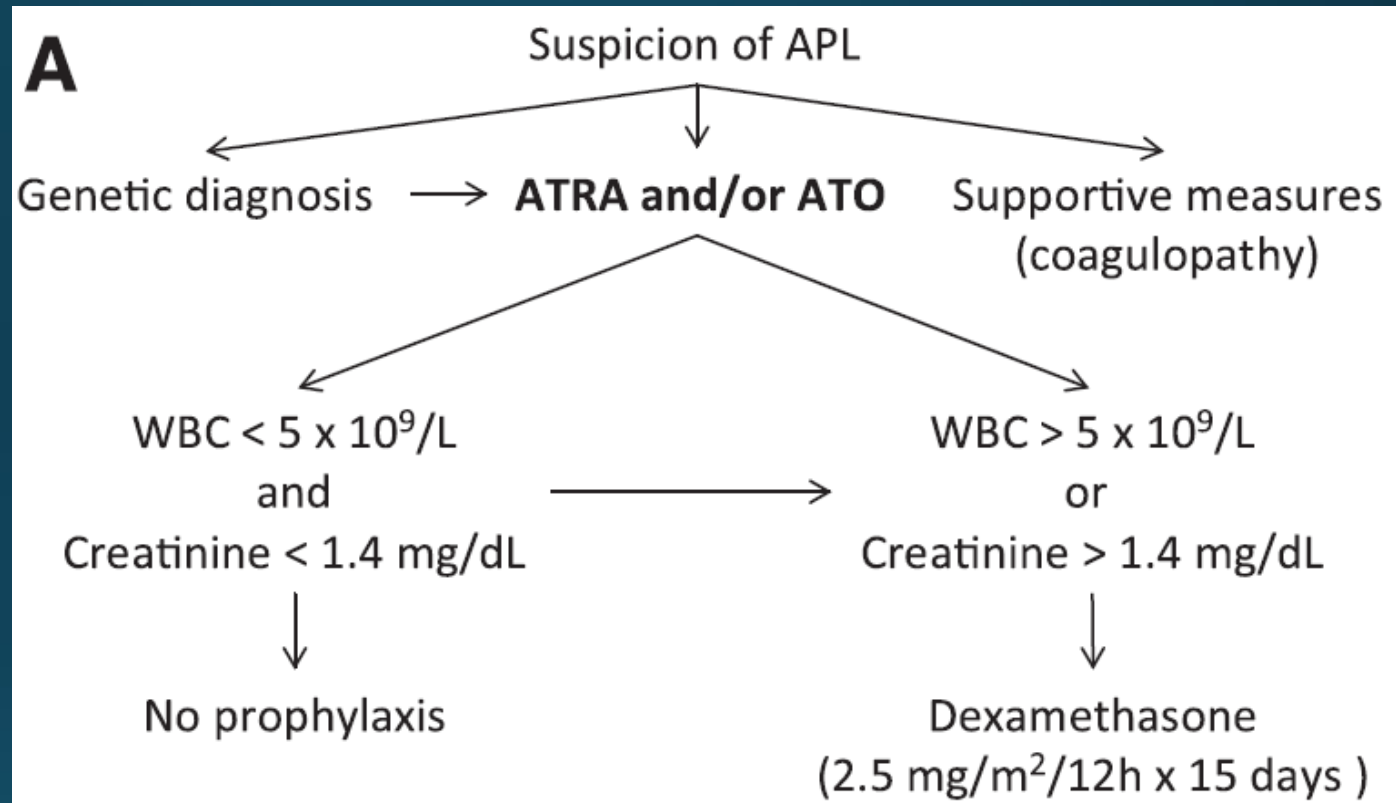
Infiltrados
pulmonares (81%)

Derrames
Pleural (58%)—
pericárdico

25% de los pacientes
47% 1^o semana
25% 3^o semana

Profilaxis

Evidencia débil.



Miguel A. Sanz and Pau Montesinos. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2014;123(18):2777-2782

Wiley JS, Firkin FC; Australian Leukaemia Study Group. Reduction of pulmonary toxicity by prednisolone prophylaxis during all-trans retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 1995;9(5):774-778. 17.

De Botton S, Dombret H, Sanz M, et al; The European APL Group. Incidence, clinical features, and outcome of all trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1998;92(8):2712-2718.

Manejo

