

ONCO, guía

Leucemia Aguda Promielocítica

Juan R. Labardini Méndez, Eduardo Cervera Ceballos, Carmen Corrales Alfaro, Micaela Balbuena Martínez, Arlette Araceli Barbosa Ibarra, José Ramiro Espinoza Zamora, Omar Genaro López Navarro, Cristal Medina Pérez, Juan Ojeda Tovar, Ana Florencia Ramírez Ibarra, Silvia Rivas Vera, Sergio Arturo Sánchez Guerrero, Marianela Siñani Cárdenas, Nidia Paulina Zapata Canto, Myrna Candelaria Hernández y Jorge Cortés-Franco

Correspondencia:

Juan Rafael Labardini Méndez

Instituto Nacional de Cancerología. San Fernando #22. Col. Sección XVI, Tlalpan. C.P. 14080. México D.F.
e-Mail: labardini_juan@yahoo.com.mx

Definición

La leucemia aguda promielocítica corresponde al subtipo M3 de las leucemias mieloide aguda, según la FAB, caracterizada por la presencia de promielocitos anormales.

Epidemiología

Representa 5 a 8 % de las leucemias mieloide aguda, aunque se informa un incremento en la población latinoamericana hasta en 20 %. Se estima que anualmente se diagnostican de 600 a 800 casos en Estados Unidos. La edad promedio al diagnóstico es de 40 años y la incidencia se incrementa con la edad. (1,2)

Diagnóstico

El diagnóstico requiere del estudio completo de sangre periférica y de médula ósea y deberá incluir análisis morfológico, inmunofenotipo, citogenético, fluorescencia por hibridación in situ (FISH), reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) y/o anticuerpos monoclonales anti-LPM. Considerando que las principales manifestaciones clínicas y complicaciones son las hemorrágicas y su asociación con coagulación intravascular diseminada (CID), debe realizarse perfil de tiempos de coagulación (TP, TTPa, TT) así como determinación de fibrinógeno y dímero D. (3)

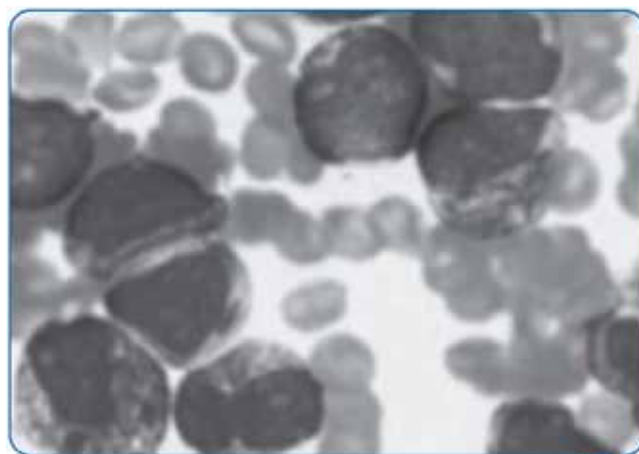
Según la morfología se encuentran dos tipos de leucemia promielocítica: la clásica, y la variante hipogranular. (4)

LAM M3 clásica LAM M3 variante

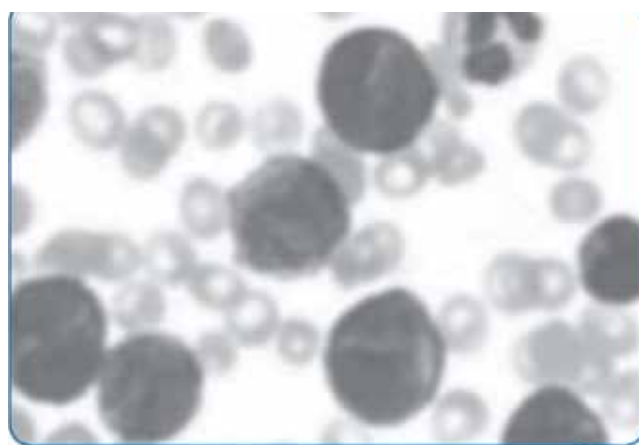
En el estudio citogenético se encuentran cuatro translocaciones: $t(15; 17)(q22;q11-12)$, PML/RARA, $t(11;17)(q23;q21)$, PLZF-RARA, $t(11;17)(q13;q21)$, NuMA-RARA y $t(5;17)(q35;q21)$ NPM1-RARA. (5,6)

Características clínicas

Lo más frecuente son las manifestaciones hemorrágicas, comunmente asociadas con CID y lo relativo a síndromes de falla medular como infecciones y anemia.



LAM M3 Clásica ■



LAM M3 Variante ■

Evaluación pronóstica

Los más importantes factores pronósticos son: la edad, la cuenta inicial de leucocitos, el recuento plaquetario, así como el tipo de traslocación. Los grupos de riesgo se señala en el Cuadro 1: (7,8)

Tratamiento

Tratamiento de inducción: administración combinada de Ácido transretinóico (ATRA) con un antracíclico (daunorrubicina 60 mg/m²/día o idarrubicina a dosis de 10 a 12 mg/m² por tres días). Para el caso de la $t(11;17)$ se recomienda el uso en primera línea de trióxido de arsénico (ATO), por su menor respuesta al ATRA; igualmente para aquellos casos de incapacidad del uso de la vía oral. El uso de ATRA y/o ATO, debe continuarse hasta lograr la remisión completa. De no lograrse esta a los 50 días, deberá cambiarse el tratamiento a manejo de segunda línea. (9-11)

Tratamiento de consolidación

- Para riesgo bajo o intermedio: 2 o 3 ciclos de antracíclicos en combinación con ATRA por 14 días, igual que con el esquema de inducción. (12-14)
- En pacientes con riesgo alto: agregar citarabina 100 mg/m² por día por 7 días, infusión continua 3-4 ciclos.
- Para pacientes mayores de 60 años deberá evaluarse FEVI previo al uso de antracíclicos y antes de cada ciclo.

Tratamiento de segunda línea: los pacientes con persistencia de la enfermedad a nivel molecular después de la consolidación, pacientes refractarios al manejo inicial o en recaída hematológica o molecular son candidatos a trasplante alogénico, ATO, gemtuzumab. (15)

Manejo de la coagulopatía: el tratamiento con ácido transretinoico (ATRA), debe iniciarse una

vez que se sospecha el diagnóstico a dosis de 45 mg/m²/día en adultos. El tratamiento con trióxido de arsénico (ATO), debe iniciarse sólo si el diagnóstico es confirmado, a dosis de 0.15 mg/kg/ día intravenoso (máximo 50 días), su administración requiere un monitoreo cuidadoso y mantenimiento en rangos normales de los electrolitos séricos, manteniendo las concentraciones séricas de potasio y de magnesio, arriba de 4 mEq/L y de 1.8 mEq/L, respectivamente, así como monitoreo del intervalo QT/QTc. Transfusión de plasma fresco congelado a dosis de 10 - 20 ml/ kg por día en dosis fraccionada cada 6 horas, crioprecipitados, y transfusión de aféresis plaquetaria, para mantener la concentración de fibrinógeno entre 100 a 150 mg/dL y las plaquetas entre 30,000/mm³ a 50,000/mm³. Se debe realizar recuento plaquetario y determinación de fibrinógeno cada 12 h, hasta la corrección de la coagulopatía. Tratamiento de la leucocitosis (mayor de 10,000/mm³): la quimioterapia debe iniciarse el mismo día que inicia el ATRA. Dosis profilácticas de esteroides, para reducir el riesgo de síndrome de diferenciación (síndrome de ATRA), con dexametasona a dosis de 10 mg IV cada 12 h.

Tratamiento del síndrome de diferenciación: ante la sospecha de síndrome de ATRA (presencia de leucocitosis, fiebre de origen no determinado, disnea, ganancia de peso, edema palpebral, falla renal aguda, insuficiencia cardiaca congestiva, derrame pleural y/o pericárdico, así como la presencia de infiltrado pulmonar intersticial en radiografía de tórax) deberá suspenderse temporalmente el ATRA y/o ATO e iniciar dexametasona a dosis de 12 mg IV cada 12 horas y continuarse hasta la resolución. (16)

Tratamiento de mantenimiento

- ATRA: 45mg/m²/día por 15 días, cada tres meses, 6 mercaptopurina (6 MP) 50 mg/m² día y metotrexato 15 mg/ m²/semanal.
- Evaluación de enfermedad mínima residual cada tres meses, hasta tres años después de la terapia de consolidación.

Cuadro 1 ■
Clasificación Morfológica

LAP clásica			
• Representa el 75% de los casos de LAM M3			
• Pacientes cursan con leucopenia			
• Promielocitos con citoplasma con gránulos púrpura, lateralizados, presencia de cuerpos de Auer y nucléolo pleomórfico.			
LAP hipogranular (variante)			
• Representa el 25% de los casos.			
• Se encuentra leucocitosis (50.000 a 200.000/mm ³).			
• Los pacientes tienen alto riesgo de coagulopatía y muerte por hemorragia.			
• Se observan promielocitos hipogranulares, con núcleo bilobulado, de aspecto monocitoide y/o reniforme.			
	Leucocitos	Plaquetas	SLR
Riesgo Bajo	≤ 10,000/mm ³	> 40.000/mm ³	98%
Riesgo Intermedio	≤ 10,000/mm ³	≤ 40.000/mm ³	89%
Riesgo Alto	>10,000/mm ³		49%

SLR= Supervivencia libre de recaída

Cuadro de riesgo SLR a 3 años			
	Leucocitos/mm ³	Plaquetas/mm ³	SLR
Riesgo Bajo	≤ 10,000/mm ³	> 40.000/mm ³	
Riesgo Intermedio	≤ 10,000/mm ³	≤ 40.000/mm ³	
Riesgo Alto	>10.000/mm ³		

Referencias

1. Acute myeloid leukemia. 2011. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version I ■
2. Ruiz G. 1997. Promyelocytic leukemia in mexican mestizos. *Blood* 89:348 ■
3. Arbutnot C. 2006. Haemostatic problems in acute promyelocytic leukemia. *Blood Reviews* 20:289-297 ■
4. Sainty D. 2000. A new morphologic classification system for APL. *Blood* 96:1287-1296 ■
5. Falini B, Flenghi L, Fagioli M, et al. 1997. Immunocytochemical diagnosis of acute promyelocytic leukemia with monoclonal antibody PG-M3 (Anti-PML). *Blood* 90: 4046-4053 ■
6. Pandolfi P. 1996. PML, PLZ and NPM genes in the molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 81: 472-482 ■
7. Wang Zhen-Yi. 2008. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood* 111:5 ■
8. WJames. 2009. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 114: 937-951 ■
9. Avvisati G. 1996. AIDA in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia *Blood* 88:1390-1398 ■
10. Avvisati G. 2002. Induction therapy with idarubicin alone significantly influences event-free-survival duration in patients with newly diagnosed hypergranular APL, LAP 0389. *Blood* :100(9):3141-3146 ■
11. Vikram M. 2006. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: durable remissions with minimal toxicity. *Blood* 107:2627-2632 ■
12. Sanz M. 2000. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000;15;96(4):1247-1253 ■
13. Sanz M. 2004. All – trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for the treatment of elderly patients with APL. *Blood* 104: 3490-3493. ■
14. Sanz M. 2009. Management of acute promyelocytic leukemia. *Blood* Vol 113 ■
15. Lo–Coco F. Gemtuzumab ozogamicin as a single agent for molecularly relapsed APL. *Blood* 104:1995-1999 ■
16. Montesinos P. 2009. Differentiation syndrome in patients with APL. *Blood* 113: 775-783 ■