

LEUCEMIA AGUDA DE PROMIELOCITOS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE 14 CASOS

DR. LUIS F. VASQUEZ C. *
DR. CARL W. FABIAN M. **

RESUMEN

Se presentó un estudio efectuado con 14 pacientes con leucemia de promielocitos, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital San Juan de Dios. Se discuten los exámenes apropiados para determinar la presencia del fenómeno de coagulación intravascular (C. I. V.) y su utilidad para decidir si se suspende la terapia con heparina.

Se citan el porcentaje de remisión obtenidos (46%) y las causas más comunes de muertes.

SUMMARY

The authors present a study carried out with present 14 patients of promyelocytic leukemia seen in the Hematology Service of the San Juan de Dios Hospital they discuss the appropriate test to evaluate the activity of the C.I.V. process and their usefulness in the decision of withdrawing the treatment with heparina. The authors also define the percentage of remission obtained (46%) and the most common causes of death.

INTRODUCCION

La leucemia aguda de promielocitos, constituye un sub-grupo de las leucemias agudas no linfocíticas, que se caracteriza por infiltración medular de más de un 35% de promielocitos anormales y que con gran frecuencia se asocia con coagulación intravascular diseminada (CID); lo cual hace que su pronóstico sea especialmente grave. Lo anterior obliga a una identificación precoz para corregir con prontitud los fenómenos hemorrágicos. El uso de una quimioterapia efectiva, asociada al uso de anticoagulación con heparina, ha permitido modificar el pronóstico de esta entidad (16). Se revisó en el presente estudio la experiencia adquirida en el manejo de esta patología en el Hospital San Juan de Dios.

MATERIAL Y METODOS:

Se revisaron los expedientes de los pacientes diagnosticados como leucemia aguda en el Hospital San Juan de Dios de Enero de 1979 a Abril de 1984 y se seleccionaron los casos de acuerdo a los criterios del FAB para leucemia aguda de promielocitos (3).

Fueron utilizadas las siguientes pruebas de coagulación: productos de degradación del fibrinógeno por el método del sulfato de protamina en diluciones seriadas y el del trombo Wellcotest. Determinación del fibrinógeno por el método de Parfentjev.

Los valores normales del tiempo parcial de trombo-plastina (TPT) oscilaron entre 20 y 50 segundos. Las demás determinaciones se efectuaron por los métodos usuales. Se definió que un caso era sugerente de coagulación intravascular, si alguna de las siguientes o más pruebas, eran normales:

1.—Presencia de productos de degradación de fibrina (PDF), 2.—tiempo de protrombina (TP) de menos de 60% sobre el normal (equivalente a más de 3 seg.), y 3.—fibrinógeno bajo. Estos criterios están discretamente modificados en relación con los planteados por Drapkin y colaboradores (9).

RESULTADOS

Se incluyeron en el presente estudio 14 pacientes, 7 hombres y 7 mujeres, con un promedio de edad de 29.5 años (17 a 67 años). En todos los casos, menos en 2, hubo evidencia de sangrado al momento del diagnóstico; 1 caso con epistaxis, 4 con sangrado de encías, 10 con hemorragias

* Servicio de Hematología, H. S. J. D.

** Interno universitario

en la piel, 2 casos con hematuria, 3 mujeres con sangrado genital severo, 3 pacientes con sangrado digestivo alto y uno con rectorragia. En uno de los casos se describen lesiones bulosas con halo eritematoso.

Recibieron tratamiento con quimioterapia 13 pacientes, 2 tratados con ciclofosfamida, citosina arabinosida, vincristina y prednisona, en los 11 restantes se usó citosina arabinosida y adriamicina. Un paciente no recibió tratamiento porque falleció 10 horas después de su ingreso, como consecuencia de hemorragia intracraneana, seis pacientes fallecieron por la misma causa durante las dos primeras semanas después de iniciar el tratamiento de inducción de remisión. Un paciente falleció por sepsis, dos y medio meses después del diagnóstico.

En 6 pacientes se obtuvo remisión (46%), todos tratados con citosina arabinosida y adriamicina. Uno de ellos falleció por sepsis; otro de enfermedad renal, un paciente abandonó el control médico; otro se mantuvo en remisión durante 67 semanas, con una sobrevida total de 82 semanas. Dos pacientes, ambos con remisiones de menos de cuatro semanas, siguieron con vida durante el estudio.

Los valores del hemograma y de las pruebas de coagulación iniciales se muestran en el cuadro No. 1 y No. 2.

En todos los casos, menos dos, se efectuó anticoagulación con heparina, 5000 U cada 4 horas. Se hicieron estudios de coagulación, posteriores al uso de heparina y quimioterapia, a los pacientes 12, 13 y 14 cuando estaban aplásicos, y se encontró que los valores del fibrinógeno fueron normales y desaparecieron los productos de degradación de fibrina. En 2 casos se determinó el factor V, post tratamiento y los resultados fueron normales.

COMENTARIO

Se señala que esta variedad de leucemia corresponde aproximadamente al 2% de las leucemias del niño (7), y en las series de leucemias agudas del adulto representan de 3.6% a 7% del total (15). En un estudio efectuado en nuestro medio con mayores de 15 años su frecuencia fue de 4.3 % y en menores de la mencionada edad de 1.8% (2). En este estudio correspondió al 8.4% de las leucemias agudas vistas en nuestro servicio.

El diagnóstico de esta entidad se basa en encontrar infiltración de la médula por promielocitos anormales (3,14), con granulación gruesa, la cual puede cubrir el núcleo o concentrarse en el citoplasma; con frecuencia en estas células se encuentran cuerpos de Auer múltiples, formando empalizadas, lo que constituye un elemento diagnóstico importante (4,17). El porcentaje promielocitos en estos casos oscila entre un 36 a 93% (5,7). Se ha descrito que en esta entidad los promielocitos pueden presentar el núcleo lobulado (3,11), especialmente en la variedad

hipogranular. Es conveniente diferenciar esta leucemia del tipo M₂ del FAB (3), en la cual puede haber un número aumentado de promielocitos, cuyas características difieren de la propromielocitos, en que la granulación es menos gruesa y no oculta el citoplasma ni oscurece el detalle nuclear (2); su diferenciación es esencial pues los fenómenos de sangrado son más severos en esta clase de leucemia, y no se presentan en el tipo M₂. En nuestros casos el aspecto morfológico del promielocito predominante en la médula ósea, así como la presencia de cuerpos de Auer en empalizada, aseguraron su diagnóstico sin mayores problemas. Aunque no contamos en nuestro estudio con otros elementos de diagnóstico como la microscopía electrónica de transmisión, en el primero de los cuales se han descrito hipergranulidad en el citoplasma, la presencia de cuerpos de Auer y dilatación de los cisternas del retículo endoplásmico rugoso (5, 19) y en el otro el hallazgo más importante lo constituye la t (15:17) que aunque no presente en todos los casos, sólo se ha reportado en esta leucemia (11, 18).

Los hallazgos clínicos más importantes encontrados en esta serie, lo constituyen los fenómenos de sangrado, hecho que se destaca en la literatura (5, 7, 8, 15), siendo la hemorragia intracraneana la principal causa de muerte. En dos casos se presentaron hemorragias genitales severas. Aún cuando en la literatura se señala compromiso del sistema nervioso central (7), hipertrofia gingival (7, 15) y hepatoesplenomegalia, no encontramos estos datos en nuestra casuística excepto esplenomegalia en un caso, y lesiones bulosas en la piel, que aunque no demostrado por biopsia, pudieron corresponder a infiltración en la piel, que se describe en esta entidad en forma de lesiones eritematosas y lesiones bulosas (7).

En todos los casos hubo trombocitopenia y anemia y un 50% de los pacientes, se presentaron con pancitopenia, hecho señalado por varios autores (7, 8, 15). De los 14 pacientes, dos fueron catalogados como de la variedad hipogranular. Esta variedad de leucemia de promielocitos se presenta con elementos celulares, que a la microscopía de luz no se les observa gránulos, tienen evidencia de coagulación intravascular y estudios citogenéticos demuestran la presencia de t (15:17). La microscopía electrónica de transmisión ha demostrado la presencia de múltiples gránulos en el citoplasma, que no pueden identificarse con la microscopía de luz. Las cuentas leucocitarias en estos casos tienden a ser altas, los núcleos de los promielocitos tienen aspecto monocitoide, y son lobulados (1,6).

Uno de nuestros pacientes con esta variedad microgranular, tenía evidencia de coagulación intravascular (caso 5) y el otro un fibrinógeno discretamente bajo (caso 6). En ambos casos las cuentas leucocitarias fueron bajas. La importancia de la identificación de esta variedad, estriba en la necesidad del uso de heparina para prevenir los problemas de sangrado por CID.

CUADRO 1
VALORES DEL HEMOGRAMA

PACIENTE	HCTO CC/%	LEUCOCITOS POR MM ³	PLAQUETAS POR MM ³
1	20	11400	10000
2	33	1550	11000
3	19	4700	7000
4	20	1600	10000
5	28	11700	11000
6	24	1900	110000
7	24	60000	NE
8	24	1200	24000
9	27	600	26000
10	32	24900	45000
11	28	20300	40000
12	22	1700	90000
13	23	5700	49000
14	22	1300	11000

NE = no efectuadas.

CUADRO No. 2
PRUEBAS DE COAGULACION

PACIENTE	TP (% ACTIVIDAD)	TTP (SEG)	FIBRINOGENO MG/ML	PDF DILUCION
1	100	55	223	160 NE
2	64	25	NE	10 NE
3	47	29	NE	NE NE
4	38	20	96	NE 1:20
5	72	28	82	80 NE
6	100	27	155	NE NE
7	NE	NE	NE	NE NE
8	46	25	174	NE 1:40
9	100	NE	191	40 -
10	39	60	257	- NE
11	20	60	39	NE NE
12	100	18	150	20 -
13	65	20	197	120 NE
14	886	48	NE	NE 1:20

NE = no efectuados.

NOTA: Los dos métodos empleados para la determinación de los productos de degradación de fibrinógeno no son equivalentes.

El hallazgo más importante en estas leucemias lo constituye el fenómeno de sangrado provocado por la coagulación intravascular diseminada que se le asocia. Albarracín describe un caso en el cual muestra hallazgos, incluidos los ultraestructurales, compatibles con CID (1), sin embargo, desde 1935 se había ya asociado esta entidad con fenómenos de sangrados severos (15). Estudios llevados a cabo in vitro por Granilck y Abrell (12) en promielocitos neoplásicos, demostraron la presencia de un factor procoagulante que activa la vía extrínseca, y un factor fibrinolítico aumentados, pero el segundo no en la magnitud del aumento del primero, con lo cual los autores concluyen que el trastorno hemorrágico más que a fibrinólisis primaria, se debe a un fenómeno de CID. Estudios recientes señalan similitud antigénica entre este factor y el factor tisular cerebral (6), y que puede ser inhibido por heparina.

Los hallazgos anormales de coagulación en estos enfermos lo constituyen la prolongación de los tiempos de protrombina, trombina, reptilasa y la reducción del factor V, y de los niveles de fibrinógeno. Los niveles de factor VIII son muy variables, lo mismo que el tiempo parcial de tromboplastina, el cual, en ocasiones, tiene valores anormalmente cortos (13, 15).

En los pacientes con neoplasias, incluida la leucemia aguda de promielocitos, no son aplicables los criterios usados regularmente para el diagnóstico de CID: disminución del fibrinógeno, factores VIII y V, y plaquetas con la consiguiente prolongación del tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina, pues en estos casos los niveles de los factores pueden ser altos, especialmente el factor VIII y el fibrinógeno (12). Las plaquetas se disminuyen por la infiltración medular.

Encontramos que en 11 de los 13 pacientes, hay evidencia de coagulación intravascular. Hemos encontrado que las pruebas que con más frecuencia se alteran son los productos de degradación del fibrinógeno, y la disminución del mismo. En menos proporción se encontró prolongación del tiempo de protrombina. El tiempo parcial de tromboplastina es la prueba que con menos frecuencia se alteró.

Hemos obtenido remisión en 6 de 13 pacientes tratados (46%) porcentaje inferior a los obtenidos actualmente 87% (2, 15), pero debemos señalar que no pudieron ser evaluados 7 pacientes, porque fallecieron en los primeros 15 días del tratamiento por hemorragia intracraneana.

La evaluación de los 6 pacientes en remisión sólo permite señalar las conclusiones siguientes: uno tiene una sobrevivida de 82 semanas, dos tienen sobrevividas recientes de 7 y 10 semanas, uno murió por sepsis; otro abandonó el control médico; otro falleció por insuficiencia renal.

No ha sido, por lo tanto, posible evaluar remisiones prolongadas, situación que ocurre con frecuencia, en lo presentado en otras series (2).

La utilidad de la heparina en estos casos está claramente definida (2, 9, 14, 10). No obstante, que a 11 de nuestros pacientes se les indicó terapia con heparina, no se pudo evitar en 5 casos que presentaran hemorragia intracraneana. Sin embargo, en los pacientes fallecidos por esta causa, no se utilizaron rutinariamente plaquetas profilácticas, hecho señalado como indispensable por varios autores (2, 6, 14, 16). En nuestros tres últimos pacientes (casos 12, 13 y 14) usamos además de heparina, plaquetas de día por medio, en dosis de una unidad por cada 10 kg de peso, sin complicaciones hemorrágicas severas o mortales.

Hemos seguido el criterio de algunos autores (9, 14, 16) de que la normalización de fibrinógeno y el factor V, así como la aplasia medular son elementos que deciden la suspensión de la terapia con heparina.

Creemos que la terapia con citosina arabinosida y el uso de antracíclicos son indispensables para el tratamiento de esta entidad, hecho claramente demostrado en la literatura (2, 5, 10).

BIBLIOGRAFIA

1. Albarracín S. y Haust D. Intravascular coagulation in promyelocytic leukemia: A case including ultrastructure. *Am. J. Clin. Pathol.* ; 55: 677-685. 1971.
2. Arroyo G., Valenciano E., et al. Estudio cooperativo de la leucemia aguda en Costa Rica. Caracterización citoquímica. *Act. Med. Cost.*; 25: 181-189, 1982.
3. Bennett J., Catovsky D., et al, Proposal for the classification of the acute leukaemia. *Dr. J. Haematol*; 33: 451-458, 1976.
4. Bernard J., Lasmeret J., et al. A cytological and histological study of acute promyelocytic leukemia. *J. Clin. Pathol.* 16: 319, 1963.
5. Bernard J., Weil M., et al. Acute promyelocytic leukemia results of treatment by daunorubicin. *Blood*; 41: 489, 1973.
6. Cline M. J., Golde D. W. et al. Acute leukemia biology and treatment. *Am. Inter. Med.* 91: 758-773, 1979.
7. Chan Kawah Steinerz, P. G., Miller, Dr. Acute promyelocytic leukemia in children. *Med. Pediatr. Oncol.*; 9: 5-15, 1981.

8. Daly P. A., Schiffer Ch. A., et al. Acute promyelocytic leukemia. Clinical Management of 15 patients. *Am. J. Haematol*, 8: 347-359, 1980.
9. Drapkin RL, Gee TS., et al. Prophylactic heparin therapy in acute proyelocytic leukemia. *Cancer*, 41: 2484-2490, 1978.
10. Gale P. Advances in the treatment of acute myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.* 300: 1189-1199, 1979.
11. Golomb HM, Rouley J. D., et al. "Microgranular" acute promyelocytic leukemia: A distinct clinical, ultrastructural and cytogenetics entity. *Blood*, 55: 253-259, 1980.
12. Granilck HR., Abrell E. Studies of the procoagulant and fibrinolytic activity of promielocytes inacute proyelocytic leukemia. *Br. J. Haematol.* 24: 89-99, 1973.
13. Granilck HR., Tan H. R., Acute promyelocytic leukemia. A model for understanding the role of the malignant cell in hemostasis. *Human Pathology*; 5: 661-672, 1974.
14. Galnick HR., Galdon P., et al, Classification of acute leukemia. *Am. Inter. Med.* 87: 740-784, 1977.
15. Jones M. E., Saleen, W. Acute promyelocytic leukemia. *Am. J. Med.* 65, 673-677, 1978.
16. McKenna RW., Parkin J., et al. Acute promyelocytic leukemia: A study of 39 cases with indentification of a hyperbasophilic microgranular variant. *Br. J. Haematol.* 50: 201-214, 1982.
17. Maldonado J., Ramírez G., et al. Clasificación citomorfológica de las leukemias agudas. *Sangre*; 26: 946-962. 1981.
18. Pietro F., Badiá L, et al. Citogenética de las leucemias agudas. *Sangre*, 26: 733-755, 1981.
19. Testa J. et al. Hypergranular acute promyelocytic leukemia: cytogenetics and ultrastructural specificity. *Blood* 52: 272, 1978.
20. Valdivieso M., Rodríguez V., et al. Clinical and morphological correlations in acute promyelocytic leukemia. *Med. Pediatr. Oncol.*; 1: 37-50, 1975.