



Tratamiento con trióxido de arsénico en paciente con recidiva de leucemia promielocítica aguda t (15; 17). Reporte de un caso

RESUMEN

Antecedentes: la leucemia promielocítica aguda es un subtipo de leucemia mieloblástica aguda con variante morfológica M3 y translocación cromosómica específica t(15;17), que origina la fusión de los genes PML del cromosoma 15 y RARα del cromosoma 17. La característica más importante de esta enfermedad es su respuesta terapéutica al ácido holo-trans-retinoico y alta tasa de curación.

Caso clínico: hombre de 23 años de edad, con leucemia promielocítica aguda y translocación t(15;17). Se observó recidiva por estudio molecular, tratado con trióxido de arsénico en el Hospital Central Militar. Después del tratamiento se comprobó la remisión-curación completa de la leucemia; por lo tanto, documentar la recidiva molecular e iniciar el tratamiento con trióxido de arsénico evita la recaída clínica. Los pacientes con recidiva clínica de leucemia promielocítica aguda y translocación de t(15;17) tienen elevada tasa de remisión-curación cuando reciben trióxido de arsénico.

Palabras clave: leucemia promielocítica aguda, t(15;17), recidiva, remisión-curación, trióxido de arsénico.

Treatment with arsenic trioxide in a patient with relapsed acute promyelocytic leukemia t (15; 17): a case report

ABSTRACT

Background: Acute promyelocytic leukemia is a subtype of acute myelogenous leukemia with morphological variant belonging M3 and specifies a translocation t (15;17) that causes the fusion of PML gene on chromosome 15 with RAR gene on chromosome 17. The most important feature is the therapeutic response to retinoic acid and its high cure rate, higher than other subtypes of AML.

Case report: We report the results of a patient with acute promyelocytic leukemia with the translocation t (17;15) and only molecular relapse, treated with arsenic trioxide at the Military Central Hospital. The goal went to achieve molecular remission after first relapse, so we conclude that documenting molecular relapse and beginning treatment with arsenic trioxide prevents clinic relapse.

Key words: Acute promyelocytic leukemia, t(15;17), relapse, remission, arsenic trioxide.

Álvaro Campos-Cortés¹
Jéssica Nájera-Martínez²
Juan Uriarte-Duque³
Carolina García-Castillo⁴

¹ M.M.C. jefe de la sala de Inmunohematología.

² M.M.C. residente de tercer año del curso de especialización y residencia en Hematología, Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

³ Tte. Cor. M.C. jefe del Departamento de Inmunohematología.

⁴ Tte. Cor. M.C. jefa del Banco de Células progenitoras hematopoyéticas y del curso de especialización y residencia en Hematología Hospital Central Militar, Ciudad de México.

Recibido: 14 de septiembre 2015

Aceptado: 14 de enero 2016

Correspondencia

M.M.C. Jéssica Nájera Martínez
Boulevard Manuel Ávila Camacho y Cerrada de Palomas s/n
11650, Ciudad de México.
star10_jess@hotmail.com



ANTECEDENTES

La leucemia promielocítica aguda es un subtipo de leucemia mieloide aguda, cuyo patrón de diferenciación es particularmente agresivo, debido a su evolución hiperaguda que provoca la muerte por coagulopatía. Constituye una neoplasia única; sin embargo, con el tratamiento oportuno y específico puede conseguirse la curación.¹ Representa 85% de las leucemias mieloides y aparece, en promedio, a los 40 años de edad. Desde el punto de vista clínico puede representar una urgencia médica, con alta mortalidad por hemorragia, coagulación intravascular diseminada y fibrinólisis, por lo que debe tratarse ante cualquier sospecha diagnóstica.

El 98% de los pacientes producen células leucémicas que expresan la variante t(15q22;17q21) y provocan la fusión de los genes RARa (receptor a del ácido retinoico, en el cromosoma 17) y PML (promyelocytic leukaemia, en el cromosoma 15); en menor proporción se han detectado las translocaciones (11,17) y (5,17). Éstas pueden detectarse por estudios de cariotipo, hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

La PCR es el estudio más utilizado para evaluar la respuesta terapéutica (remisión molecular o RMol) y vigilancia de la enfermedad residual mínima.

La hemorragia pulmonar o la que se produce en el sistema nervioso central durante los primeros días de establecer el diagnóstico representa la principal causa de mortalidad del padecimiento. En estos casos la concentración leucocitaria inicial es mayor de 10,000/mm³ y constituye un factor de mal pronóstico.

CASO CLÍNICO

Hombre de 23 años de edad, militar en el activo, con infección de las vías aéreas superiores de dos

semanas de evolución, fiebre de repetición con poca reacción a los antibióticos y pérdida de 8 kg en 2 meses. Posteriormente manifestó síndrome hemorrágico (epistaxis, gingivorragia), sin adenopatías ni visceromegalias palpables, por lo que fue enviado al Hospital Central Militar. A su ingreso se encontró pancitopenia y los estudios iniciales de sangre (febrero de 2009) reportaron: concentración total de leucocitos de 3.2 x 10³/mL (4.50-11.0 x 10³/mL), hemoglobina de 6.4 g/dL (12-17.5 g/dL), plaquetas de 69,000 x 10³/mL (130-409 x 10³/mL), neutrófilos de 2,200 x 10³/mL (1.20-7.00 x 10³/mL) y linfocitos de 1,000 x 10³/mL (1.20-3.5 x 10³/mL).

El aspirado y biopsia de médula ósea reportó leucemia mieloide aguda M-3 (biopsia Q-1559-09): celularidad de 100%, células con abundante citoplasma claro, núcleos irregulares; mieloperoxidasa positiva y CD45+, CD117+, CD34+, CD68+ y lisozima negativos. Con estos hallazgos se estableció el diagnóstico de leucemia mieloide aguda M3 de bajo riesgo. El estudio de hibridación fluorescente *in situ* de médula ósea mostró positividad para la variante t(15;17) en 6%. Se prescribió el esquema AIDA (ácido transretinoico-idarrubicina), con dosis convencionales (10 mg/12 h de ácido transretinoico durante 45 días), 3 ciclos de idarrubicina (18 mg por 3 días) y 1 de mitoxantrona (novantrone), que concluyó en julio 2009. Se inició tratamiento de mantenimiento para remisión-curación hematológica con metotrexato, mercaptopurina y ácido transretinoico trimestral desde el momento del diagnóstico, con lo que obtuvo la primera remisión y se mantuvo así durante 1 año.

La primera recidiva se detectó por estudio molecular de control en febrero 2010. El reporte del estudio FISH mostró PML-RARa positivo en 14%, por lo que se inició tratamiento con trióxido de arsénico (15 dosis de 0.15 mg/kg/día). El estudio FISH de control reportó PML-RARa positivo en 10%, que requirió completar 60 dosis de trióxi-

do de arsénico hasta julio de 2010. Durante la primera dosis mostró prolongación del intervalo QT, por lo que solamente se prescribió mercaptopurina y metotrexato semanal, como tratamiento de mantenimiento, hasta julio de 2012; la dosis tuvo que ajustarse debido a toxicidad hepática documentada por hiperbilirrubinemia. Al realizar un nuevo estudio molecular de sangre periférica y médula ósea (enero 2011) se observaron resultados negativos para mutación de PML-RARa, con lo que se estableció la segunda remisión completa.

DISCUSIÓN

La leucemia promielocítica es una neoplasia de rápida evolución; por lo tanto, los pacientes no manifiestan visceromegalias ni signos adicionales de infiltración¹. Los signos y síntomas se relacionan con diátesis hemorrágica e implican un alto riesgo de muerte por coagulación intravascular diseminada o fibrinólisis. En 1997 diversos investigadores reportaron la eficacia del trióxido de arsénico en la remisión-curación de pacientes con leucemia promielocítica aguda que sufrían recidiva, y quienes anteriormente habían logrado remisión completa con ácido transretinoico y terapia de mantenimiento con quimioterapia.² El trióxido de arsénico fue aprobado por la FDA en el 2000 para la remisión y el tratamiento de pacientes con leucemia promielocítica resistentes al fármaco, o quienes sufrían recidiva con ácido transretinoico y antraciclinas, además de la translocación de la variante t(15; 17) o la expresión del gen PML-RAR³. La acción del trióxido de arsénico en los promielocitos leucémicos no es citotóxica, sino que afecta numerosas vías de señalización y transducción intracelulares, y altera la función de las células para inducir apoptosis;⁵ también degrada la proteína de fusión producida por el gen PML/RARa, que provoca el bloqueo de genes responsables de la diferenciación mieloide.⁴ Los promielocitos leucémicos tienen la capacidad de someterse a diferenciación por la exposición del

ácido transretinoico y apoptosis generada por el trióxido de arsénico.⁶

La mayor parte de las recidivas ocurren durante los primeros 3 años de finalizar la consolidación, por lo que el seguimiento con estudios moleculares puede hacerse en forma aislada a partir de esa fecha.⁷ La recidiva puede implicar cambios moleculares, hematológicos o extramedulares. Para establecer el diagnóstico molecular de recidiva se requiere la obtención de 2 muestras de sangre periférica y de médula ósea, además de estudios citogenéticos en intervalos de 2 a 4 semanas, con la finalidad de confirmar positiva la prueba de reacción en cadena de la polimerasa. Los registros varían de 80 a 100% de remisiones hematológicas entre los 28 y 42 días de tratamiento.⁸ Un estudio demostró que el trióxido de arsénico, como tratamiento de consolidación después de la primera remisión completa, aumenta la supervivencia global y libre de enfermedad de forma estadísticamente significativa.

El esquema de inducción de trióxido de arsénico consiste en 0.15 mg/kg/día hasta la remisión en médula ósea, con periodo máximo de 60 días. El tratamiento de consolidación debe iniciar entre la semana 3 y 6 después del periodo de inducción, con un máximo de 25 dosis en 5 semanas.⁹

Las reacciones adversas más frecuentes son: hiperleucocitosis (50.5%), alteraciones cardiovasculares (prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular y torsión de puntas) y elevación de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina (15 a 20%).¹⁰

El paciente de este estudio recibió tratamiento después de detectar la recidiva por estudios moleculares en sangre periférica y médula ósea, obteniendo una segunda remisión completa, misma que se mantiene hasta la actualidad y cuyas reacciones adversas durante la aplicación



del trióxido de arsénico fueron: prolongación del intervalo QT y elevación de bilirrubinas, por lo que se decidió disminuir la dosis de mantenimiento, sin repercusión en la reacción al tratamiento.

CONCLUSIONES

Existe elevado porcentaje de respuesta hematológica y molecular asociada con baja incidencia de efectos adversos en pacientes con leucemia promielocítica aguda; sin embargo, la tasa de respuesta varía de 55 a 90% y en este rubro nuestro paciente obtuvo reacción favorable.

REFERENCIAS

1. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Management of acute promyelocytic Leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2009;113(9):1875-1891.
2. Adès L, Guerci A, Raffoux E, Sanz M, Chevallier P, Lapan S, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: The European APL Group experience. *Blood* 2010;115:1690-1696.
3. Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Rostami S, Ghaffari SH, Jahani M, Iravani M, et al. Phase II study of single-agent arsenic trioxide for the front-line therapy of acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2753-2757.
4. Ablain J, de Thé H. Revisiting the differentiation paradigm in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2011;117(22):5795-5802.
5. Powell BL, Moser B, Stock W, Gallagher RE, Willman CL, Stone RM, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood* 2010;116(19):3751-3157.
6. Sanz MA, Montesinos P. tratamiento de la leucemia promielocítica aguda de nuevo diagnóstico Recomendaciones terapéuticas. PETHEMA LPA 2012. [En línea]. Dirección URL: <http://www.sehh.es/images/stories/recursos/pethema/protocolos/LAP-2012/1-PROTOCOLO-guia_LPA2012.pdf>.
7. Au WY, Kumana CR, Lee HK, Lin SY, Liu H, Yeung DY, et al. Oral arsenic trioxide-based maintenance regimens for first complete remission of acute promyelocytic leukemia: a 10-year follow-up study. *Blood* 2011;118(25):6535-6543.
8. Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2009;114(25):5126-5135.
9. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, Catalano A, Collins M, Hertzberg M, et al. All-*trans*-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2012;120(8):1570-1580.
10. Ercilla-Liceaga M, Andueza-Granados K, Fernández-González I, Barcia-Romero MJ. El trióxido de arsénico en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda. *Farm Hosp (Madrid)* 2003;27(2):93-100.