

Leucemia promielocítica con infiltración meníngea. Presentación de cuatro casos

Rosa Elva de León-Cantú *, JA Carrizales-Villarreal *, AA Ceballos-López,** David Gómez-Almaguer **

RESUMEN

La leucemia aguda promielocítica se distingue del resto de las leucemias mieloblásticas en la biología, clínica, pronóstico y tratamiento. Se reconocen tres grupos de riesgo. La frecuencia de infiltración al sistema nervioso central es baja. Se reporta una serie de cuatro casos con leucemia aguda promielocítica y recaída al sistema nervioso central. Tres pacientes son adultos y uno pediátrico. Dos pacientes son de alto riesgo, uno con riesgo intermedio y el otro con riesgo bajo. En la inducción a la remisión todos los pacientes se trataron con ácido holo-transretinoico y antraciclinas y se continuó con consolidaciones dependiendo riesgo. En uno de los pacientes se utilizó trióxido de arsénico y trasplante autólogo posterior a la recaída. Se revisa la bibliografía y se concluye que en pacientes con riesgo alto debe considerarse la profilaxis para leucemia meníngea.

Palabras clave: promielocítica, leucemia, infiltración meníngea, sistema nervioso central, aguda.

ABSTRACT

Acute promyelocytic leukemia (APL) is distinguished from other myeloblastic leukemias in biology, clinical behavior, prognosis and treatment. Three risk groups are recognized. The frequency of infiltration into central nervous system (CNS) is low. We present a series of 4 cases LAP with CNS relapse. Three adults and one child. Two patients were of high risk, one intermediate risk and other had a low risk. All were treated with all-trans retinoic acid (ATRA) and anthracyclines as induction therapy, and consolidation was continued according to risk. In one patient we used arsenic trioxide and autologous transplantation after relapse. A review of the literature is presented and we concluded that in patients at high risk, prophylaxis of meningeal leukemia should be administered.

Key words: promyelocytic, leukemia, meningeal infiltration, central nervous system.

La leucemia aguda promielocítica se caracteriza por la existencia de promielocitos en la médula ósea y en la sangre periférica; además, se distingue del resto de las leucemias mieloblásticas por su morfología, biología,

clínica, pronóstico y tratamiento. Es una leucemia distinta porque la t(15;17) es más frecuente en pacientes jóvenes y por la tendencia a la coagulopatía de consumo y su respuesta al ácido holo-transretinoico (ATRA).^{1,2} Se reconocen tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto, según la cifra de leucocitos y plaquetas. El tratamiento habitual en pacientes de reciente diagnóstico es con ácido holo-transretinoico y un antracíclico en la inducción y consolidaciones, seguido de mantenimiento con ácido holo-transretinoico, mercaptopurina y metotrexato. En casos de recaída se indican dosis intermedias o altas de Ara-C o trióxido de arsénico, con buenos resultados.³ La frecuencia de infiltración al sistema nervioso central en leucemia mieloblástica se considera en 3 a 8%; la más frecuente es en la leucemia mielomonoblástica o monoblástica.^{1,4} Los factores de riesgo asociados con más frecuencia a la infiltración del sistema nervioso central en la M3 son: cifra de leucocitos mayor de 10,000/ μ L y síndrome de ATRA.^{5,6,7}

* Servicio de Hematología de la Unidad Médica de Alta Especialidad número 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, NL.

** Servicio de Hematología del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, NL.

Correspondencia: Dra. Rosa Elva de León Cantú. Moctezuma 8025, colonia Lomas Modelo, Monterrey 64140, NL. Correo electrónico: redeleon66@gmail.com

Recibido: junio 2011. Aceptado: julio 2011.

Este artículo debe citarse como: De León-Cantú RE, Carrizales-Villarreal JA, Ceballos-López AA, Gómez-Almaguer D. Leucemia promielocítica con infiltración meníngea. Presentación de cuatro casos. Rev Hematol Mex 2011;12(3):140-143.

CASO 1

Paciente masculino de 39 años de edad, con síndrome anémico, purpura, ataque al estado general, hemoglobina (Hb) 6.4 g/dL, leucocitos $83.7 \times 10^9/L$, plaquetas $34 \times 10^9/L$, DHL 267 UI en sangre periférica con 96% de promielocitos hipogranulares. No tenía estudio citogenético o molecular. Recibió inducción a la remisión con idarrubicina a la dosis de 12 mg/m^2 durante tres días y 45 mg/m^2 de ácido holo-transretinoico; se consiguió la remisión completa que se consolidó con tres ciclos de antracíclico alternados (idarubicina-mitoxantrona más ácido holo-transretinoico) y el mantenimiento se continuó con ácido holo-transretinoico por espacio de 14 días, cada dos meses, mercaptopurina diaria y metotrexato semanal. Al inicio del mantenimiento, el paciente refirió mareo asociado. Tres meses después tuvo parálisis del motor ocular común izquierdo, paresia y parestesias de las extremidades superior derecha e inferior izquierda. La punción lumbar se efectuó con $3,865 \text{ cel/mm}^3$ con morfología de promielocitos en líquido cefalorraquídeo e infiltración a la médula ósea. Se trató con quimioterapia intratecal triple, dosis intermedias de citarabina, mitoxantrona y tretinoína. Hubo complicación de un absceso parafaríngeo de rápida progresión; falleció días más tarde.

CASO 2

Paciente masculino de 58 años de edad, con síndrome purpúrico, edema y dolor en las extremidades inferiores, fiebre y neutropenia. Hb 11 g/dL, leucocitos $4 \times 10^9/L$, polimorfonucleares $0.392 \times 10^9/L$, plaquetas $126 \times 10^9/L$, blastos 8% y DHL 723 UI. La médula ósea estaba infiltrada por promielocitos; no tenía estudio citogenético o molecular. Recibió inducción a la remisión con idarrubicina 12 mg/m^2 tres días y ATRA 45 mg/m^2 , con evolución tórpida. Alcanzó la remisión parcial y continuó con ácido holo-transretinoico. Semanas después tuvo náusea persistente y leucocitosis de $12 \times 10^9/L$, con actividad leucémica; se documentó infiltración meníngea con LCR con 25 cel/mm^3 . Se trató con dosis intermedias de citarabina, idarrubicina, ATRA y quimioterapia intratecal triple, sin respuesta, con incremento de leucocitos a $243 \times 10^9/L$, DHL 2,452 UI, resultó con coagulopatía por consumo y falleció.

CASO 3

Paciente masculino de 14 años de edad, con síndrome anémico, purpúrico, epistaxis, bicitopenia Hb 5.1 g/dL, leucocitos $5.1 \times 10^9/L$, blastos 25%, promielocitos 53, plaquetas $17.6 \times 10^9/L$. Se trató con ATRA 45 mg/m^2 e idarrubicina 12 mg/m^2 durante tres días. Luego tuvo hemorragia pulmonar que ameritó apoyo ventilatorio. Se consiguió la remisión completa y se consolidó con dos ciclos de idarrubicina y ácido holo-transretinoico, continuó mantenimiento con ATRA durante 14 días cada dos meses, mercaptopurina diaria y metotrexato semanal. Al año del diagnóstico convulsionó, tuvo infiltración meníngea, se trató con quimioterapia intratecal triple, dosis altas de citarabina y radioterapia craneoespinal. Cuatro meses después recayó a la médula ósea, se trató con mitoxantrona y citarabina y logró la segunda remisión, se consolidó y durante la mielosupresión le sobrevino neumonía nosocomial y falleció.

CASO 4

Paciente masculino de 26 años de edad, con síndrome purpúrico y epistaxis. A su ingreso en diciembre del 2003 tenía: Hb 12 g/dL, leucocitos de $11 \times 10^9/L$, plaquetas $20 \times 10^9/L$. Tenía 20% de promielocitos circulantes. El diagnóstico se corroboró mediante demostración de PLM/RAR alfa mediante PCR. Se trató con mitoxantrona y ATRA y se consiguió la remisión completa molecular, posteriormente recibió consolidación con mitoxantrona y ATRA. El mantenimiento fue con mercaptopurina, metotrexato y ácido holo-transretinoico durante 18 meses. En abril 2006 (cuatro meses post-suspensión de tratamiento) padeció cefalea y náusea e infiltración al sistema nervioso central; se trató con citarabina intratecal semanal por cuatro sesiones, ácido holo-transretinoico y dosis altas de citarabina intravenosa. Se consiguió la remisión completa sistémica y en el sistema nervioso central. Se repitió el ácido holo-transretinoico y la citarabina a dosis altas, como consolidación, y posteriormente se trató con radioterapia craneoespinal; recibió trióxido de arsénico a la dosis de 10 mg por vía intravenosa por día durante 25 días. Se demostró la remisión completa molecular y se procedió a un trasplante autólogo de sangre periférica, recibió dosis altas de etopósido y ciclofosfamida.

Cuatro años después del trasplante autólogo el paciente permanece vivo, en remisión y asintomático.

DISCUSION

La afectación de la leucemia aguda promielocítica al sistema nervioso central, aunque infrecuente, implica muy mal pronóstico, con rápida progresión de la enfermedad. Como en otros tipos de leucemia, esta infiltración se asocia frecuentemente con recaída a la médula ósea y la experiencia es que, de no tomarse medidas especiales, la supervivencia suele ser menor a siete meses.^{2,7,12} Se ha propuesto que el ácido holo-transretinoico juega un papel decisivo en la infiltración al sistema nervioso central debido al incremento en la expresión de ciertas moléculas de adhesión,^{9,10} pero hay estudios que no apoyan esta patogenia.⁴ En algunos casos, la observación de maduración de los promielocitos a células mieloides maduras en el líquido cefalorraquídeo sugiere efecto del ácido holo-transretinoico en el sistema nervioso central.¹¹ Los síntomas pueden ser: cefalea, náusea, vómito, alteraciones visuales, debilidad motora o convulsiones.^{1,2} Otros sitios reportados de infiltración en leucemia aguda promielocítica incluyen: piel, oído medio, ganglios linfáticos, mediastino, pulmón, médula espinal, mama, pelvis y encías.^{1,8} La cifra de leucocitos mayor a $10 \times 10^9/L$ se considera especialmente peligrosa para recaída sistémica y para potencial infiltración al sistema nervioso central, como ocurrió en dos de nuestros pacientes. Uno de los pacientes logró curarse la leucemia con un tratamiento moderno que incluyó trióxido de arsénico, trasplante autólogo de sangre periférica y quimio-radioterapia al sistema nervioso central, lo que indica que a pesar de la recaída, la posibilidad de curación existe si se recurre a los mejores recursos disponibles.

El trióxido de arsénico es el tratamiento de elección para pacientes con recaída en leucemia aguda promielocítica.³ Se ha demostrado que el trióxido de arsénico atraviesa la barrera hematoencefálica y que las concentraciones de sus metabolitos en el líquido cefalorraquídeo son proporcionales a sus concentraciones plasmáticas. También es capaz de provocar la diferenciación de los promielocitos que infiltran el SNC.^{13,14,15} Sin embargo, la quimioterapia intratecal es indispensable. En estos casos suele ser razonable intentar un trasplante autólogo, que si el paciente está en remisión molecular, es capaz de inducir remisiones clínicas y moleculares prolongadas.¹⁶ La isoforma bcr3

del PML-RAR α se propone como un factor de riesgo para recaída extramedular en leucemia aguda promielocítica,⁷ aunque en otra revisión no confirmaron este hallazgo.¹⁸

Entre las limitaciones de esta serie de casos está el imperativo de señalar que a tres de los pacientes no fue posible realizarles el estudio citogenético o molecular para corroborar el diagnóstico de leucemia aguda promielocítica, por motivos económicos o técnicos. Sin embargo, desde el punto de vista clínico y morfológico reunían criterios diagnósticos.

En pacientes con leucemia aguda promielocítica en recaída a la médula ósea la afectación al sistema nervioso central durante el tratamiento de rescate es común, por lo que el uso de quimioterapia intratecal profiláctica es una práctica justificada y, si es posible, deben practicarse estudios de biología molecular en el líquido cefalorraquídeo.¹⁹ En general, en pacientes con leucemia aguda mieloblástica no es rutinario el estudio del líquido cefalorraquídeo con quimioterapia intratecal; sin embargo, en pacientes jóvenes o con hiperleucocitosis esta práctica es muy recomendable. En casos de variante M5 y M3 con riesgo alto es necesario incluir esta profilaxis. Si el sistema nervioso central es un sitio posible de recaída aislada en un paciente en remisión completa, también es necesario realizar estudios diagnósticos, incluido el líquido cefalorraquídeo, sobre todo en el caso de alteraciones neurológicas, sin importar que los pacientes se encuentren en remisión hematológica. Además, en los pacientes con factores de alto riesgo o con recaída a la médula ósea debe considerarse la profilaxis de leucemia meníngea.^{1-3,20} Estos pacientes son potencialmente curables si se utilizan los medicamentos y procedimientos adecuados.

REFERENCIAS

1. Bae SH, Ryoo HM, Cho HS, Lee JL, et al. Meningeal relapse in a patient with acute promyelocytic leukemia: a case report and review of the literature. *J Korean Med Sci* 2004;19:311-314.
2. Kim SH, Yun J, Kim HJ, Kim CK, et al. Long-term survival in a patient with acute promyelocytic leukemia with isolated meningeal relapse. *Korean J Hematol* 2010;45:208-210.
3. Tallman MS, Altman JK. Curative strategies in acute promyelocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;391-399.
4. Specchia G, Lo Coco F, Vignetti M, et al. Extramedullary involvement at relapse in acute promyelocytic leukemia patients treated or not with all-trans retinoic acid: a report by

- the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto. *J Clin Oncol* 2001;19:4023-4028.
5. Scheinmann K, Weitzman S, Hitzler J, Doyle J, Ablu O. Isolated central nervous system relapse in childhood acute promyelocytic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:160-162.
 6. Akoz AG, Dagdas S, Ozet G, Ceran F, Yilmaz M. Isolated central nervous system relapse during cytologic and molecular hematologic remission in two patients with acute promyelocytic leukemia. *Hematology* 2007;12:419-422.
 7. De Botton S, Sanz MA, Chevret S, et al. Extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Leukemia* 2006;20:35-41.
 8. Breccia M, Petti MC, Testi AM, et al. Ear involvement in acute promyelocytic leukemia at relapse: a disease-associated 'sanctuary'? *Leukemia* 2002;16:1127-1130.
 9. Marchetti M, Falanga A, Giovannelli S, et al. All-trans retinoic acid increases adhesion to endothelium of the human APML cell line NB4. *Br J Haematol* 1996;93:360-366.
 10. Di Noto R, Lo Pardo C, Schiavone EM, et al. All-trans retinoic acid (ATRA) and the regulation of adhesion molecules in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 1996;21:201-209.
 11. Patriarca F, Fili C, Geromin A, Sperotto A, et al. Activity of all-trans-retinoic acid in a case of central nervous system extramedullary relapse of acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol* 2002;68:310-313.
 12. Marra R, Stori S, Pagano L, et al. Central nervous system acute promyelocytic leukaemia: a report of three cases. *Haematologia (Budap)* 1989;22:195-199.
 13. Kiguchi T, Yoshino Y, Yuan B, et al. Speciation of arsenic trioxide penetrates into cerebrospinal fluid in patients with acute promyelocytic leukemia. *Leuk Res* 2010;34:403-405.
 14. Helwig A, Klemm M, Schüttig R, et al. Arsenic-induced APL differentiation in cerebrospinal fluid. *Leuk Res* 2007;31:703-705.
 15. Au WY, Tam S, Fong BM, Kwong YL. Determinants of cerebrospinal fluid arsenic concentration in patients with acute promyelocytic leukemia on oral arsenic trioxide therapy. *Blood* 2008;112:3587-3590.
 16. Meloni G, Diverio D, Vignetti M, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute promyelocytic leukemia in second remission: prognostic relevance of pretransplant minimal residual disease assessment by reverse-transcription polymerase chain reaction of the PML/RAR alpha fusion gene. *Blood* 1999;90:1321-1325.
 17. Ferrara F, Finizio O, Izzo T, et al. Autologous stem cell transplantation for patients with acute promyelocytic leukemia in second molecular remission. *Anticancer Res* 2010;30:3845-3849.
 18. Montesinos P, Díaz-Mediavilla J, Debén G, Prates V, et al. Central nervous system involvement at first relapse in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy without intrathecal prophylaxis. *Haematologica* 2009;94:1242-1249.
 19. Nagai S, Nannya Y, Arai S, Yoshiki Y, et al. Molecular or cytogenetic monitoring and preemptive therapy for central nervous system relapse of acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2010;95:169-171.
 20. Breccia M, Carosino I, Diverio D, et al. Early detection of meningeal localization in acute promyelocytic leukaemia patients with high presenting leucocyte count. *Br J Haematol* 2003;120:266-270.
 21. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1192-1200.