

El Residente

## REVISIÓN - OPINIÓN

# Estado procoagulante en leucemia aguda mieloide

*Armando Ibarra, \* Iris García Rincón, \* Benjamín Rubio Jurado\*, \*\**

**Resumen.** La hemostasis celular es determinada por la expresión de proteínas a nivel de la membrana celular. Las proteínas que favorecen el efecto anticoagulante incluyen al factor tisular, a la uroquinasa y al receptor activador de plasminógeno. Los pacientes con cáncer tienen un alto riesgo de trombosis y hemorragia. El tromboembolismo venoso se observa más en tumores sólidos; sin embargo, la presencia de coagulación intravascular lo hace más en el cáncer hematológico, principalmente en la leucemia aguda; su incidencia varía de 3.87 a 5.79%; los principales factores involucrados en su patogénesis son: 1) procoagulantes de las células tumorales; 2) terapia citotóxica y 3) complicaciones infecciosas. La actividad inmunológica se encuentra disminuida en pacientes con leucemia mieloide, debido a la producción de IL10 y el factor de necrosis tumoral (TNF) que disminuyen directamente la movilización de los gránulos, la producción de interferón γ y la citotoxicidad de las células NK. A pesar de que existe una alta prevalencia en la asociación de anticuerpos antifosfolípidos con leucemia mieloide aguda, esto no se ha asociado con un riesgo mayor de presentar tromboembolismo.

**Palabras clave:** Leucemia aguda, tromboembolismo venoso, coagulopatía, células NK, citoquinas, anticuerpos antifosfolípidos.

**Abstract.** Hemostasis cell is determined by the expression of proteins at the cell membrane. Proteins that promote the anticoagulant effect include tissue factor, urokinase and plasminogen activator receptor. Cancer patients are at high risk of thrombosis and bleeding. Venous thromboembolism is seen more in solid tumors; however, the presence of intravascular coagulation is seen in hematological cancer, mainly acute leukemia; the incidence varies from 3.87 to 5.79%, and the main factors involved in its pathogenesis are: 1) procoagulant tumor cell, 2) cytotoxic therapy and 3) infectious complications. Immunological activity is decreased in myeloid leukemia patients due to the production of IL10 and tumor necrosis factor (TNF) which decreases directly mobilization of the granules, production of interferon γ and cytotoxicity of NK cells. Although there is a high prevalence in the association of antiphospholipid antibodies with acute myeloid leukemia; this has not been associated with an increased risk of thromboembolism.

**Key words:** Acute leukemia, venous thromboembolism, coagulopathy, NK cells, cytokines, antiphospholipid antibodies.

\* Servicio de Hematología.

\*\* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica.

UMAE. Hospital de Especialidades CMNO, IMSS.

Dirección para correspondencia:

Dr. en C. Benjamín Rubio Jurado, Hematólogo.

Servicio de Hematología, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE. Hospital de Especialidades CMNO, IMSS. Av. Belisario Domínguez No. 1000, Col. Independencia, CP 44340, Guadalajara, Jal., México.

E-mail: rubiojb@yahoo.com.mx

Recibido: 1 de marzo del 2012.

Aceptado con modificaciones: 8 de marzo del 2012.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medicgraphic.com/elresidente>

## Hemostasia-coagulación-leucemia

La hemostasis es determinada por la expresión de proteínas, tales como los glucosaminoglicanos y lípidos a nivel de la membrana celular. El factor tisular (FT) es una glucoproteína transmembranal que se une al factor VIIa (FVIIa); este complejo inicia el ensamblaje a nivel de la membrana celular con las proteasas de la cascada de la coagulación por la vía extrínseca y desencadena la formación de fibrina.<sup>1</sup> Las proteínas que favorecen el efecto anticoagulante incluyen: los anticoagulantes naturales (proteína C, proteína S y antitrombina III), la uroquinasa y el receptor activador de plasminógeno. La trombomodulina se une a la trombina y modula el fenómeno catalítico procoagulante de ésta.<sup>2</sup>

Los pacientes con cáncer tienen un alto riesgo de trombosis y hemorragia. El tromboembolismo venoso es más frecuente en tumores sólidos (cáncer de páncreas, tubo digestivo, mama, entre otros); sin embargo, la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID) es más frecuente en neoplasias hematológicas, principalmente en leucemia aguda.<sup>3</sup>

El riesgo de trombosis se incrementa por uso de quimioterapia, intervenciones quirúrgicas y uso de catéter venoso central. Su incidencia no varía mucho de la secundaria a tumor sólido, con una incidencia alrededor de 3.87 a 5.79% y un riesgo siete veces mayor al de pacientes sin cáncer. El uso de catéter venoso central contribuye a riesgo trombótico en 3.1%.<sup>4</sup>

Los pacientes con cáncer muestran evidencia de activación de la coagulación; especialmente presentan coagulación intravascular diseminada crónica con ausencia de trombosis o hemorragia activa. La incidencia de estas complicaciones varía dependiendo del tipo de cáncer. En el caso de leucemia, depende además de la fase del tratamiento.

Los principales factores en la patogénesis de la coagulación en neoplasias hematológicas son: 1) procoagulantes de las células tumorales: citoquinas inflamatorias, factores fibrinolíticos y proteolíticos, 2) terapia citotóxica y 3) complicaciones infecciosas.

Los estudios moleculares de modelos experimentales de cáncer humano (colon, hepático, cerebral) han demostrado activación de coagulación mediante oncogenes y genes supresores (activación de Met, pérdida de PTEN, inducción de K-ras y pérdida de P53). En leucemia promielocítica aguda (LPA), la traslocación 15:17 permite la fusión del gen del receptor nuclear de ácido retinoico (RAR- $\alpha$ ) en el cromosoma 17 con el gen de la leucemia promielocítica (PML) en el 15, favoreciendo la hiperexpresión del factor tisular principalmente y con un incremento del procoagulante de cáncer, annexin A2 y el activador tisular del plasminógeno. En el estudio inicial de los pacientes con PML se encuentran elevados los valores de los factores fibrinolíticos y procoagulantes.<sup>5</sup>

No se ha confirmado en estudios aleatorizados que el uso de heparinas de bajo peso molecular disminuya el riesgo de tromboembolia venosa en patologías hematológicas, a diferencia de los tumores sólidos. El riesgo de hemorragia por trombocitopenia en leucemia aguda limita el uso de anticoagulantes. En el caso específico de PML, el uso de ATRA (all-trans retinoic acid) y el apoyo transfusional de plaquetas dirigido a mantener cifras mínimas de  $20 \times 10^9$  en pacientes sin hemorragia activa y más de  $50 \times 10^9$  sin hemorragia, ha disminuido la incidencia de eventos hemorrágicos en estos pacientes.

Las células blásticas aisladas de pacientes con leucemia aguda (LA) expresan procoagulantes, mediadores fibrinolíticos y proteolíticos. El uso de quimioterapia, esteroides, eritropoyetina, inhibidores de angiogénesis, incrementa el riesgo de trombosis. Se ha relacionado el uso de quimioterapia con daño endotelial con cambio en niveles del factor de von Willebrand, trombomodulina y activador de plasminógeno tipo 1; disminución de proteína C, S y antitrombina.

Recientemente, en el estudio de la patogénesis de la coagulopatía, se reporta el papel de las micropartículas (MP) en plasma (derivadas de células como endotelio, eritrocitos, neutrófilos, monocitos y células neoplásicas); éstas transportan FT, annexina 2 y activador tisular del plasminógeno. En personas sanas, estas MP derivan

principalmente de las plaquetas, eritrocitos y leucocitos. En pacientes con enfermedad vascular se originan de las células endoteliales, y en leucemia promielocítica se derivan de las células blásticas y además transportan factores fibrinolíticos y antifibrinolíticos.

## Inmunidad

En los pacientes con LA, las células *natural killer* (NK) se encuentran disminuidas y con menor actividad citolítica. La interacción entre células tumorales y células del sistema inmune está regulada por las familias de receptores de factor de necrosis tumoral (TNFR), los pacientes con LA expresan un fenotipo activado con CD137.

Se reporta la presencia del ligando CD137 en 35% de pacientes con leucemia aguda mieloblastica (LAM). En éstos, su interacción con el CD137 induce la liberación de citoquinas inmunomoduladoras como IL10 y el factor de necrosis tumoral (TNF) por las células leucémicas y, directamente, disminuye la movilización de los gránulos, la producción de interferón γ y la citotoxicidad de las células NK, lo que conduce a la inmunosupresión persistente.

La relevancia de las células NK en la inmunidad antitumoral, particularmente en leucemia, se ha resaltado recientemente por evidencia en trasplante de células madre haploidénticas, donde el receptor con células leucémicas es incapaz de inhibir las células NK donadas, asociándose a fuertes efectos de injerto-contra-leucemia, lo que conduce a mejores resultados clínicos.<sup>6</sup>

Las células tumorales producen microvesículas o exosomas capaces de inhibir la respuesta en las células NK de diversas formas, inducen apoptosis de las células T activadas impidiendo la diferenciación monocítica a célula dendrítica; también inducen acumulos de células supresoras derivadas-mieloides (MDSC), aumento en la proliferación y supresión de función de células T mediante la vía del factor de crecimiento transformador β-1.<sup>7</sup>

Las MDSC secretan factor estimulante de colonias-1, IL-6, factor de crecimiento endotelio-vascular (VEGF), prostaglandina E2 (PGE2) y factor estimulante de colonia de granulocito-macrófago (GM-CSF). En un modelo *in vivo*, el bloqueo de los exosomas con anti-PGE2 y TGF b retrasó el crecimiento tumoral.<sup>8</sup>

Se reporta recientemente, que la inmunidad antitumoral en ratones se encuentra disminuida al inducir con glucocorticoides el receptor del TNF, y además se observa una pobre reactividad de las células NK. Se encuentra el receptor para TNF en las células blásticas, mas no se ha observado en células CD34+ sanas. La señalización vía receptor para TNF en pacientes con LA induce la liberación de IFN-α e IL-10 y, con esto, se bloquea la citotoxicidad de las células NK.<sup>9</sup>

## Antifosfolípidos

La asociación de los anticuerpos antifosfolípidos con enfermedades autoinmunes es común. Sin embargo, sólo algunos reportes esporádicos muestran su asociación con neoplasias hematológicas; en específico, con leucemia mieloide aguda, donde se ha reportado una prevalencia de 26%. Los anticuerpos pertenecen a las clases IgG e IgM; varias teorías tratan de explicar su presencia: 1) cambios a nivel de la membrana de las células leucémicas, con exposición de complejos proteína-fosfolípidos que originan respuesta del sistema inmune; 2) las células pueden liberar complejos proteína-fosfolípidos capaces de activar el sistema inmune en plasma, y 3) producción de inmunoglobulinas monoclonales con actividad de anticoagulante lúpico o anticardiolipina por las células blásticas.

Su alta prevalencia no se ha asociado a un riesgo mayor de presentar tromboembolismo, a diferencia de lo observado en tumores sólidos, quizás porque se encuentran en titulaciones bajas. Su incidencia es mayor en pacientes con actividad de la enfermedad y en recaídas.<sup>10</sup>

### Bibliografia

1. Nadir Y et al. Hemostatic balance on the surface of leukemic cells: the role of tissue factor and urokinase plasminogen activator receptor. *Haematologica* 2005; 90: 1549-1556.
2. Kwann H. Double hazard of thrombophilia and bleeding in leukemia. *ASH Educational book* 2007: 151-157.
3. Falanga A et al. Management of thrombohemorrhagic syndromes (THS) in hematologic malignancies. *ASH Educational Book* 2007: 165-171.
4. Blom J et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715-722.
5. Kwann H et al. Role of microparticles in the hemostatic dysfunction in acute promyelocytic leukemia. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36: 917-924.
6. Baessler T et al. CD137 ligand mediates opposite effects in human and mouse NK cells and impairs NK-cell reactivity against human acute myeloid leukemia cells. *Blood* 2010; 115(15): 3058-3069.
7. Szczepanski M et al. Blast-derived microvesicles in sera from patients with acute myeloid leukemia suppress natural killer cell function via membrane-associated transforming growth factor-1. *Haematologica* 2011; 96(9): 1302-1309.
8. Xiang et al. Induction of myeloid-derived suppressor cells by tumor exosomes. *Int J Cancer* 2009; 124(11): 2621-2633.
9. Baessler T et al. Glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor-related protein ligand subverts immuno-surveillance of acute myeloid leukemia in humans. *Cancer Res* 2009; 69: 1037-1045.
10. Lossos I et al. Anticardiolipin antibodies in acute myeloid leukemia: prevalence and clinical significance. *Am J Hematol* 1998; 57: 139-143.