

Leucemia promielocítica aguda y trombosis. Presentación de un caso

Acute promyelocytic leukemia and thrombosis. Presentation of a case

Ivis Macia Pérez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9037-6823>

Carlos Hernández Padrón¹ <https://orcid.org/0000-0002-7625-1864>

Yamilé Quintero Sierra¹ <https://orcid.org/0000-0002-6872-4326>

Yusleidy Concepción Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0003-1916-2336>

Adrián Romero González¹ <https://orcid.org/0000-0002-5029-9616>

Loreta Máxima Rodríguez Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0003-0324-1582>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: En los últimos años se ha comprobado que el riesgo de trombosis en pacientes con enfermedades oncohematológicas es elevado.

Presentación del caso: Paciente masculino de 51 años de edad, con diagnóstico de leucemia promielocítica, recibió tratamiento de inducción con trióxido de arsénico y ya alcanzada la remisión morfológica de la leucemia, y sin antecedentes personales ni familiares de eventos tromboticos, presentó una trombosis venosa profunda del miembro inferior izquierdo, se trató con heparina de bajo peso molecular y warfarina.

Conclusiones: El paciente evolutivamente tuvo una evolución favorable del evento trombotico y se alcanzó la remisión completa hematológica, citogenética y molecular con una adecuada calidad de vida que permitió su re inserción a su vida personal, familiar y social.

Palabras clave: Leucemia promielocítica aguda; hipercoagulabilidad; trombosis venosa profunda.

ABSTRACT

Introduction: In recent years it has been proven that the risk of thrombosis in patients with oncohematological diseases has increased.

Case presentation: A 51-year-old male patient, diagnosed with Promyelocytic Leukemia, received induction treatment with arsenic trioxide and the morphological remission of the leukemia had already been achieved and with no personal or family history of thrombotic events, presented a deep vein thrombosis of the left lower limb. He was treated with low molecular weight heparin and warfarin.

Conclusions: The patient progressively had a favorable evolution of the thrombotic event and complete hematological, cytogenetic and molecular remission was achieved with an adequate quality of life that allowed his reinsertion into his personal, family and social life.

Keywords: Acute promyelocytic leukemia, hypercoagulability, deep vein thrombosis.

Recibido: 26/02/2021

Aceptado: 14/4/2021

Introducción

La primera comunicación acerca de la asociación de cáncer y trombosis fue realizada por *Trousseau* en 1865.⁽¹⁾ Desde entonces este hallazgo ha sido observado reiteradamente. En la actualidad se considera al cáncer como parte de las llamadas trombofilias o síndromes de hipercoagulabilidad adquiridos. La tendencia trombotica es particularmente frecuente en pacientes con cáncer que son sometidos a intervenciones quirúrgicas, quimioterapia, radioterapia o encamamiento prolongado.^(2,3)

Las complicaciones tromboembólicas (CT) son frecuentes en las enfermedades oncológicas. Los pacientes con cáncer tienen 4 a 6 veces más riesgo de CT que la población general y la incidencia global de la trombosis asociada a cáncer son de 15 %, y puede aumentar hasta en 50% en los carcinomas metastásicos. El riesgo de trombosis en pacientes con enfermedades oncohematológicas históricamente ha sido considerado más bajo que para los tumores

sólidos, pero en los últimos años algunos estudios sugieren que la incidencia puede ser similar y aún más alta.^(1,4,5)

En la participación del mecanismo de la coagulación en el cáncer, las células tumorales interactúan con todos los componentes principales del sistema hemostático: la pared vascular, el mecanismo de la coagulación, las plaquetas y el sistema fibrinolítico.

La patogénesis de la enfermedad tromboembólica es compleja y multifactorial, las células tumorales producen varios factores que alteran los sistemas de la coagulación y fibrinolíticos, cuyo resultado final sería un estado de hipercoagulabilidad. Entre estos elementos se incluyen al factor tisular (FT), al factor procoagulante, el receptor del factor V e inhibidores del activador del plasminógeno (PAI).

El factor tisular es un receptor glicoproteico de transmembrana que al unirse al factor VII, forma un complejo proteolítico que inicia la cascada de coagulación y conduce a la generación de trombina. Las células tumorales sintetizan una cistein proteína denominada factor procoagulante del cáncer, que activa directamente al factor X en ausencia de factor VII y también produce activación plaquetaria. Otros trastornos descritos en el sistema fibrinolítico, como aumento del PAI-1, podrían resultar en un estado protrombótico con incremento del riesgo de trombosis venosa. Las citoquinas proinflamatorias, producidas por las células del huésped y las células tumorales incluyendo la IL-1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral beta (TNF- β), estimulan la expresión de FT en los monocitos y favorecen la unión de las plaquetas vía la P-selectina y trombospondina.⁽⁶⁾

Los cambios en los componentes celulares como la hiperleucocitosis, eritrocitosis y trombocitosis, observados en leucemias y síndromes mieloproliferativos, así como el aumento del fibrinógeno y la presencia de para-proteínas, producen un aumento en la viscosidad de la sangre, esto modifica las condiciones reológicas de la misma facilitando la agregación de los eritrocitos, disminuyendo su deformabilidad y alterando la microcirculación, siendo responsables de los eventos trombóticos, principalmente en el cerebro, el miocardio, los pulmones y los riñones.⁽⁷⁾

Seguidamente se reporta el caso clínico de un paciente con Leucemia Promielocítica (LPM), que presentó una trombosis venosa profunda (TVP) en el miembro inferior izquierdo al inicio del tratamiento de consolidación de la remisión.

Presentación de caso

Se presenta el caso de paciente del sexo masculino, 51 años de edad, sin antecedentes personales ni historia familiar de enfermedad oncológica ni de trombofilia conocida, en febrero del 2010 acude a consulta por presentar una lesión purpúrica en el labio inferior y en la rodilla derecha.

Al examen físico general se destacaba la presencia de taquicardia, las lesiones purpúricas descritas, discreta palidez cutáneo-mucosa y en los miembros inferiores se constató la presencia de hematomas y petequias.

Se le realizó el hemograma donde se constató una hemoglobina en 91 g/L, hematocrito 0,27 %, plaquetas $158 \times 10^9/L$, leucocitos $2,1 \times 10^9/L$; coagulograma con un tiempo de protrombina (TP) 12,4 s, tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTA) en 32,3 s; fibrinógeno en 3,80 g/L, dímeros D negativo; transaminasa glutámico pirúvica en 60,0 UI/L (elevada), transaminasa glutámico oxalacético en 31,0 UI/L; colesterol 5,56 mmol/L; creatinina 73,0 mmol/L; lactato deshidrogenasa en 364,6 UI/L.

Aspirado de médula ósea: médula hiper celular, con presencia de promielocitos anormales con bastones de Auer, mayor del 30 %; biopsia de médula ósea con celularidad del 98 %, presencia de las tres series, hiperplasia trilineal e infiltración por promielocitos; retículo ligero en focos; hemosiderina nula.

Cariotipo: En tres metafases se observa la presencia de: Fc: 46XY translocación: 15/17.

Estudio molecular: positivo al gen PML-RAR α con el punto de ruptura bcr1.

Se inició el tratamiento farmacológico con trióxido arsénico (TOA) según el protocolo LPM - TOA confeccionado en el Instituto de Hematología e Inmunología para el manejo de esta variedad de leucemia.

El día 30 de tratamiento se realizó un medulograma que mostró remisión morfológica de la LPM y se comenzó la fase de consolidación según el protocolo antes señalado. Durante esta fase el paciente refirió dolor y se detectó un aumento de volumen en el miembro inferior izquierdo por lo que se procede a realizar un ultrasonido doppler del miembro afectado en el que se encontró una trombosis venosa poplítea que se extendía hacia la arteria tibial posterior y pedia.

En los estudios de la coagulación realizados solo se evidenció coágulo retráctil y el tiempo parcial de tromboplastina activado prolongado, dosificación FIX disminuido, el resto de los parámetros normales, se inició el tratamiento con fraxiparina 0,6 mL diarios de forma subcutánea durante 22 días, fue reevaluado en la consulta de coagulación, se indicó un coagulograma evolutivo que mostraron un tiempo de sangramiento 1,30 s, tiempo de coagulación 9,00s, retracción del coágulo (retráctil), conteo de plaquetas $170 \times 10^9/L$, TP 28,7 s, tiempo parcial de tromboplastina activado 43,0 s, dosificación factor VIII 62,7 %, dosificación factor IX 12,4 %, dosificación factor XI 86,5 %, dosificación factor XII 55,2 %, y un índice internacional normalizado (INR) en 2,47.

Se suspendió el tratamiento con fraxiparina y se continuó con warfarina a dosis inicial de 6mg/día, luego se realizó seguimiento con INR que se mantuvo por debajo hasta aumentar dosis en 10mg/por 6 meses mostrando una evolución favorable.

Se continuó la terapia de consolidación junto con el tratamiento anticoagulante, al terminar esta fase se realizaron los estudios correspondientes de medula ósea, cariotipo y reordenamiento del gen PLM/RAR α , que al estar todos con resultados normales se concluyó que la enfermedad estaba en remisión hematológica completa y se pasó a la fase de mantenimiento según el protocolo.

Discusión

En las leucemias agudas el diagnóstico estándar se rige por la clasificación Franco-Américo-Británica (FAB) de las leucemias agudas y ha sido utilizado de manera universal, en este caso particular por los estudios realizados al paciente tanto clínicos, de laboratorio como medulares se concluyó que el paciente presentaba una LPM, variedad M3 de las leucemias mieloide aguda (LMA) según la clasificación antes señalada.⁽⁸⁾

La leucemia mieloide aguda se caracteriza por un comportamiento clínico agresivo cuyo curso, en ausencia de tratamiento es fatal,^(9,10,11) no obstante, gracias a los adelantos científicos en el campo de la biología molecular y la citogenética, al desarrollo de las diferentes modalidades terapéuticas con la introducción de medicamentos diferenciadores de la maduración celular como el ATRA y más recientemente el TOA, el pronóstico de la enfermedad ha mejorado de forma sustancial y hoy se considera una enfermedad curable con tasas de supervivencia superiores al 90 % a los cinco años y posible curación de la enfermedad.⁽¹⁰⁾ De acuerdo con la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud del 2016, la LPM forma parte del subgrupo de LMA con anormalidades genéticas recurrentes, específicamente, la LPM con t(15;17);PML-RAR α .⁽¹¹⁾

Asou N y otros, constataron que en la LPA la mayoría de los casos presentan pancitopenia periférica y entre el 10 y 30 % pueden presentar leucocitosis. En todos los casos en el extendido de sangre periférica se deben identificar la presencia de promielocitos anormales, lo cual debe promover el inicio inmediato del tratamiento previo a la confirmación de la enfermedad.⁽¹²⁾

En el caso que se presenta el paciente mostró de inicio una bicitopenia periférica dada por anemia y leucopenia, posteriormente apareció trombocitopenia y la presencia de más del 30 % de promielocitos anormales en la médula ósea, con este cuadro hematológico se concluyó que el paciente presentaba una LPM y se comenzó de inmediato el tratamiento con TOA según el protocolo LPM - TOA y se logró la remisión hematológica a los 30 días, durante este período el paciente no presentó ninguna

complicación secundaria a la enfermedad ni al tratamiento, lograda la remisión hematológica se continuó el tratamiento y se pasó a la fase de consolidación.

Respecto a la relación de la enfermedad con eventos trombóticos, investigadores como *Ferreira y Colombo* destacaron que los pacientes con linfoma, mieloma múltiple y leucemia aguda tienen un riesgo trombótico aumentado, particularmente en el momento del diagnóstico y durante la etapa de quimioterapia. Además, plantean que la LPM tiene una mayor incidencia de trombosis por el trastorno severo de la coagulación que acompaña a este tipo de leucemia. Las manifestaciones trombóticas ocurren en los primeros 3 meses siguientes al diagnóstico de leucemia aguda que es cuando los pacientes reciben un tratamiento más intensivo.^(12,13,14) El caso que nos ocupa presentó el evento trombótico entre los primeros 3 meses del diagnóstico, al inicio de la consolidación. Fue tratado inicialmente con anticoagulante, particularmente heparina de bajo peso molecular y posteriormente se continuó con warfarina, el tratamiento antileucémico se continuó según el protocolo al unísono de las drogas anticoagulantes con los que se logró la anticoagulación deseada y remisión hematológica y molecular de la enfermedad.

Las complicaciones tromboembólicas son frecuentes en las hemopatías malignas. En el caso estudiado las manifestaciones clínicas observadas resultaron similares a la bibliografía consultada. El diagnóstico y tratamiento oportunos conllevaron a la remisión completa de la enfermedad con una adecuada calidad de vida y su reinserción a su vida personal, familiar y social.

Referencias bibliográficas

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. En: Bailliere J.B., ed. Clinique Medicale de l'Hotel Dieu de Paris. 2 ed. Paris: JB Bailliere et fills; 1865. p. 654-712.
2. García Fajardo JD, Martín Rodríguez A, Flores Ramírez I, Musle Acosta M, Pereira Moya C. Características clínicas epidemiológicas de los pacientes con trombosis venosa profunda en los miembros inferiores. MEDISAN [Internet]. 2020 Jun [acceso: 21/02/2021]; 24(3): 443-454. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029.30192020000300443&lng=es.

3. Ferreira Bacciarini, J. Trombosis venosa profunda como debut de leucemia aguda. Rev. Méd. Urug. [Internet]. 2018. DOI: <https://http://dx.doi.org/10.29193/rmu.34.1.5>
4. Ryan M. Acute Promyelocytic Leukemia: A summary. J Adv Pract Oncol 2018; 9(2):178-87. DOI: <https://10.6004/jadpro.2018,9.2.4>
5. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. N Engl J Med. 2013; 369(2):111-21. DOI: <https://10.1056/NEJMoa1300874>
6. Fotiou D, Gerotziafas G, Kastritis E y col. A review of the venous thrombotic issues associated with multiple myeloma. Expert Review of Hematolog. 2016; 9:695-706.
7. Wu YY, Tang, L. I Wang, MH. Leucemia y riesgo de tromboembolismo venoso: un metaanálisis y revisión sistemática de 144 estudios que incluyeron 162, 126 pacientes. Sci Rep. 7, 1167 (2017). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01307-0>
8. Lassaletta A. Leucemias: Leucemia linfoblástica aguda. Pediatr Integ (Internet). 2016 (citado: 14 Dic 2018); 20(6):380-9. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2012-07/leucemias-leucemias-linfoblastica-aguda/>.
9. Leyto F. Leucemia Mieloide Aguda. Rev Hematol Mex (Internet). 2018; 19(1):24-40.
10. Dorantes E, Medina A, Dávila K, López B. Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL. Gac Mex Oncol (Internet). 2013 [acceso: 17/12/2018];12(3):133-210. Disponible en; <https://www.elcevier.es/es-revista-gaceta-mejicana-oncologia-305-articulo-clasificacion-inmunologica-las-leucemias-agudas-X1665920113270088>.
11. Albert DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 Revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405. DOI: <https://10.1182/blood-2016-03-643544>
12. Asou N, Adachi K, Tamura J, Kanamura A, Kageyama S, Hiraoka A, et al. Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. Japan Adult Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 1998; 16(1):78-85. DOI: <https://10.1200/JCO.1998.16.1.78>

13. Ferreira Bacciarini, J. Trombosis venosa profunda como debut de leukemia aguda. Rev. Méd. Urug. (Internet). 2018 (acceso:04/10/2020); 34(1), 113-123. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci-arttrxt&pid=S1688-03902018000100113&ING=es>.<http://dx.doi.org/10.29193/rmu.34.1.5>.
14. Falanga A, Marchetti M, Russo L. Venous Thomboembolism in the hematologic malignancies. Curr Opin Oncol 2012; 24(6):702-10.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Ivis Macia Pérez: Realizó aportaciones importantes a la concepción del artículo, redacción del borrador, revisión crítica del contenido intelectual y la aprobación final de la versión que va a publicarse. Confeccionó el proyecto de investigación y participó en el análisis y discusión de los resultados.

Carlos Hernández Padrón: Realizó aportaciones importantes a la idea de concebir el artículo, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión que va a publicarse.

Yamilé Quintero Sierra: Realizó aportaciones importantes a la idea de concebir el artículo, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión que va a publicarse.

Yusleidy Concepción Fernández: Realizó aportaciones importantes a la idea de concebir el artículo, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión que va a publicarse.

Adrián Romero González: Realizó aportaciones importantes a la idea de concebir el artículo, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión que va a publicarse.

Loreta Maximina Rodríguez Pérez: Realizó aportaciones importantes a la idea de concebir el artículo, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión que va a publicarse.