

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

Laura Losa

Nuria Sabaté

DEFINICIÓN

- La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) es un tipo de leucemia aguda mieloide (LAM).
- **Proliferación** neoplásica de células inmaduras (**blastos**) que proceden de un progenitor hematopoyético lesionado.
- Crecimiento excesivo de los blastos en médula ósea que **desplaza** a las células normales.
- Alteraciones en el hemograma y signos y síntomas característicos de la enfermedad.

CLASIFICACIÓN FAB DE LAS LAM

SUBTIPO	DENOMINACIÓN	INCIDENCIA
M0	Indiferenciada	3 %
M1	Sin maduración	15-20 %
M2	Con maduración	25-30 %
M3	Promielocítica	10-15 %
M4	Mielomonocítica	25 %
M5	Monoblástica	10 %
M6	Eritroleucemia	3-5 %
M7	Megacariocítica	3 %

CARACTERÍSTICAS DE LA LPA

- Representa el 10-15% de las LAM.
- Se caracteriza por 3 aspectos principales:
 - **Translocación** específica entre los brazos largos de los cromosomas 15 y 17.
 - Acumulación anormal de **promielocitos** que no se diferencian a granulocitos.
 - Alteraciones en la coagulación con elevada incidencia de **hemorragias**.
- Edad mediana de aparición: 40 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas:

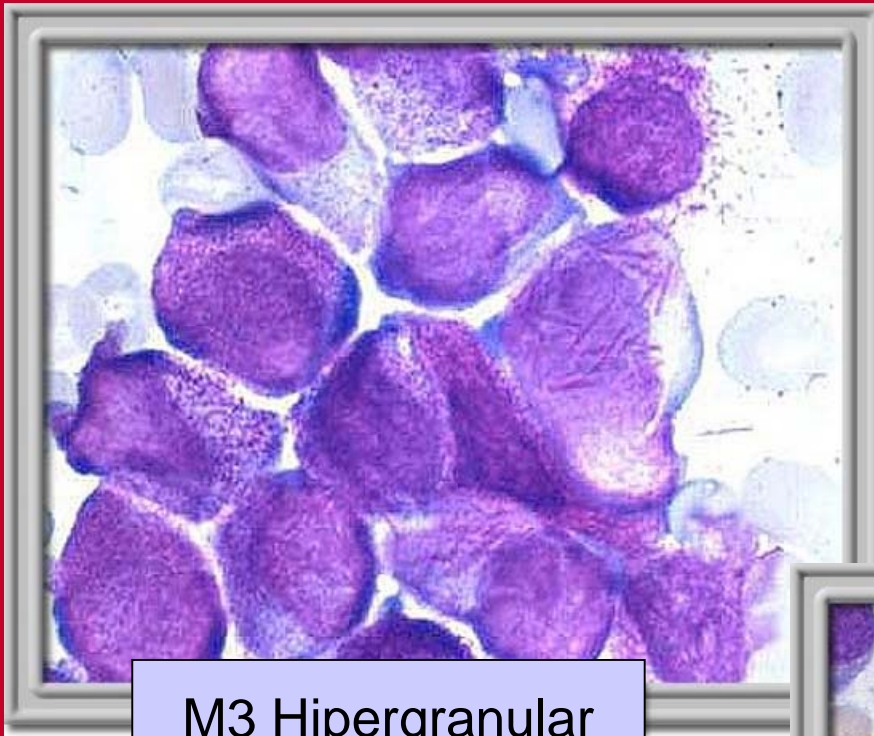
- Inespecíficos (70% pacientes): astenia, anorexia,...
- Hemorragias (75% pacientes): cutánea, mucosa y SNC.
- Fiebre (30% pacientes): infecciones.
- Visceromegalias (7% pacientes)

DIAGNÓSTICO

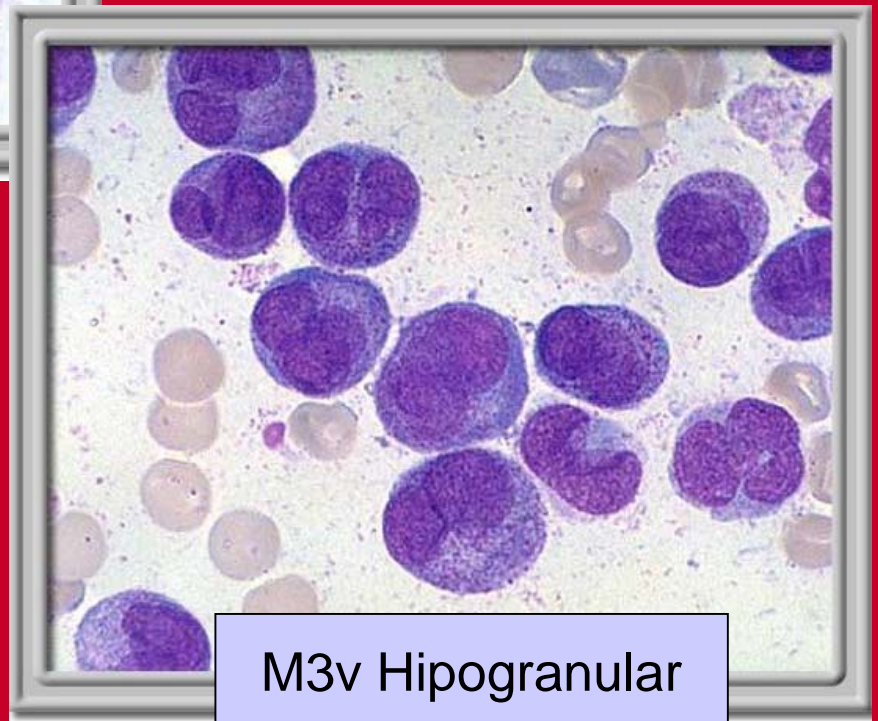
- Exploración física y anamnesis.
- Analítica:
 - Hemograma.
 - Hemostasia.
 - Bioquímica.
- Aspirado médula ósea (AMO):
 - Citomorfología y citoquímica.
 - Inmunofenotipo.
 - Citogenética.
 - RT-PCR.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

	M3	M3v
MORFOLOGÍA	Hipergranular Frecuentes bastones de Auer	Hipogranular Bastones de Auer en proporción variable
INMUNOFENOTIPO	CD34-, CD33+, CD13+, CD15±	CD34 ±, CD33+, CD9+, CD13+
LEUCOCITOS	Bajos	Hiperleucocitaria
HEMOGLOBINA	≤ 100 g/L	> 100 g/L



M3 Hipergranular

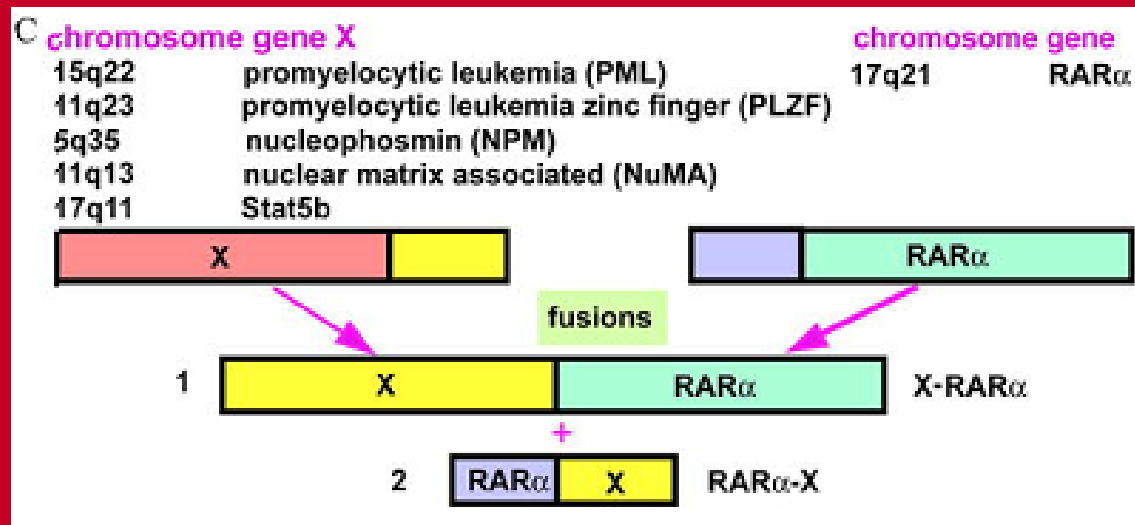


M3v Hipogranular

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Existen diferentes tipos de translocaciones:

- t(15;17) PML/RAR α
- t(11;17) PLZF/RAR α
- t(5;17) NPM/RAR α
- t(11;17) NuMA/RAR α



FACTORES PRONÓSTICO

Según el recuento de plaquetas y leucocitos:

	LEUCOCITOS	PLAQUETAS	SLE (4 años)
R. ESTÁNDAR	$<10.000 \times 10^6/L$	$>40.000 \times 10^6/L$	90-100%
R. INTERMEDIO	$<10.000 \times 10^6/L$	$<40.000 \times 10^6/L$	80-90%
R. ALTO	$>10.000 \times 10^6/L$		60-70%

Otros factores de riesgo que influyen sobre la mortalidad:

- Edad avanzada
- Diátesis hemorrágica
- Presencia del gen PML/RAR α tras la consolidación

TRATAMIENTO

- Inicio precoz
- Estrategias a aplicar:
 - **Iniciar tratamiento quimioterápico (ATRA)**
 - **Control de la coagulopatía:** administrar
 - trasfusiones de plaquetas
 - plasma fresco
 - fibrinógeno } sólo si CID
 - **Medidas de soporte:** antibióticos, factores de crecimiento hematopoyético, transfusiones,...

INDUCCIÓN

ATRA 45 mg/m²/d

Idarubicina 12mg/m² días 2, 4, 6 y 8

CONSOLIDACIÓN

Riesgo estandar

CONSOLIDACIÓN

Riesgo Intermedio y alto

MANTENIMIENTO

6-MP 50 mg/m²/d

MTX 15 mg/m²/semana

ATRA 45 mg/m²/d x 15d

QUIMIOTERAPIA

CONSOLIDACIÓN ADAPTADA AL RIESGO

Consolidación	Riesgo estándar	Riesgo intermedio y alto
1ª consolidación Idarubicina ATRA	5 mg/m ² días 1-4 45 mg/m ² días 1-14	7 mg/m ² días 1-4 45 mg/m ² días 1-14
2ª consolidación Mitoxantrone ATRA	10 mg/m ² días 1-3 45 mg/m ² días 1-14	10 mg/m ² días 1-5 45 mg/m ² días 1-14
3ª consolidación Idarubicina ATRA	12 mg/m ² día 1 45 mg/m ² días 1-14	12 mg/m ² días 1-2 45 mg/m ² días 1-14

PML/RAR α (+)

Trióxido
de arsénico

Gemtuzumab
(anti CD33)

Etopósido
Mitoxantrona
Ara-C
ATRA

Remisión
molecular

Persistencia
molecular

Auto-TPH

Alo-TPH

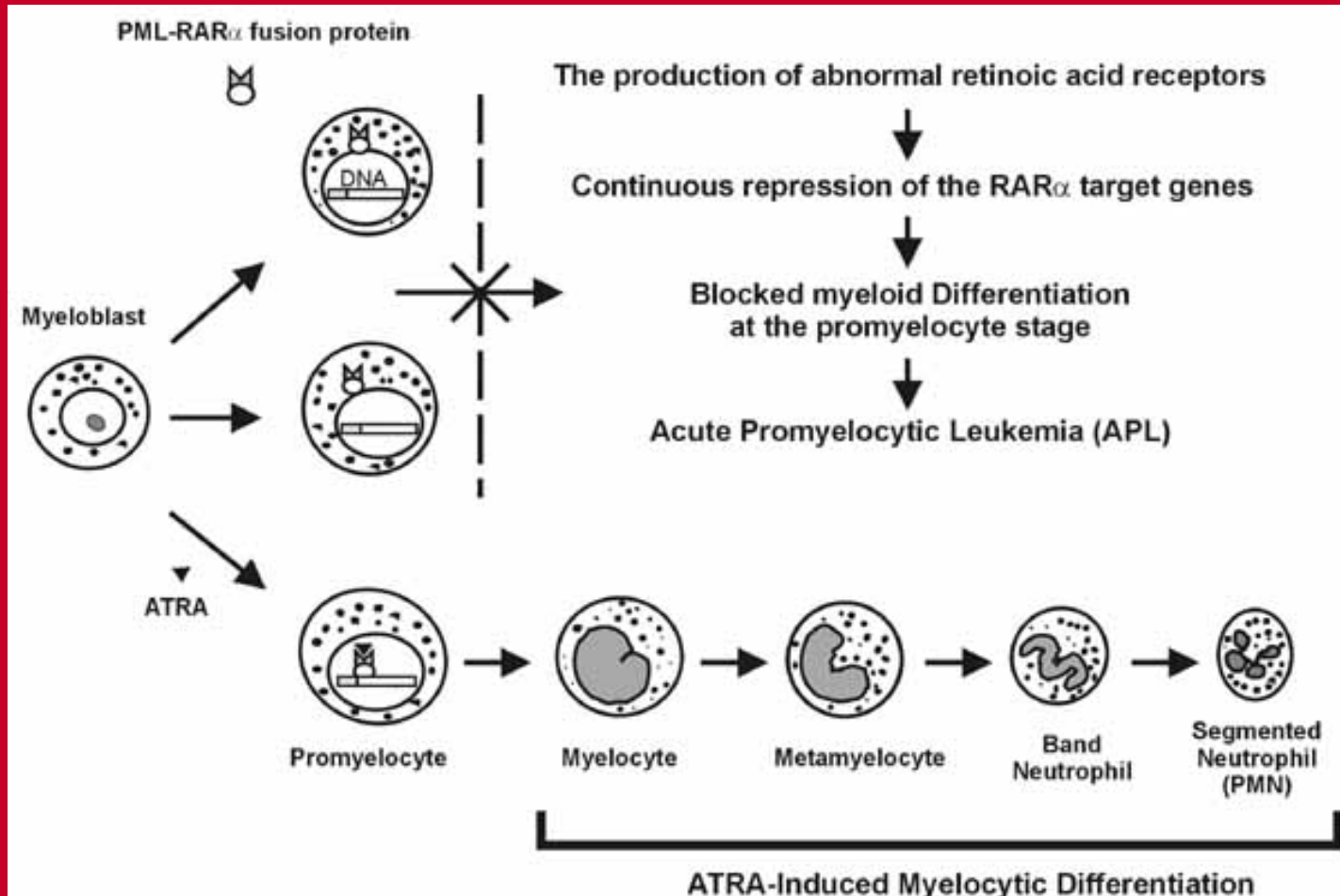
ATRA

- Isómero trans del ácido retinoico.
- Dosis 45 mg/m²/d repartidos en dos tomas.
- Se une a la proteína de fusión PML/RAR α y produce la diferenciación del promielocito a neutrófilo.
- No efectivo si mutación PLZF/RAR α
- La combinación con antraciclinas es más eficaz que ATRA en monoterapia (90% de RC).

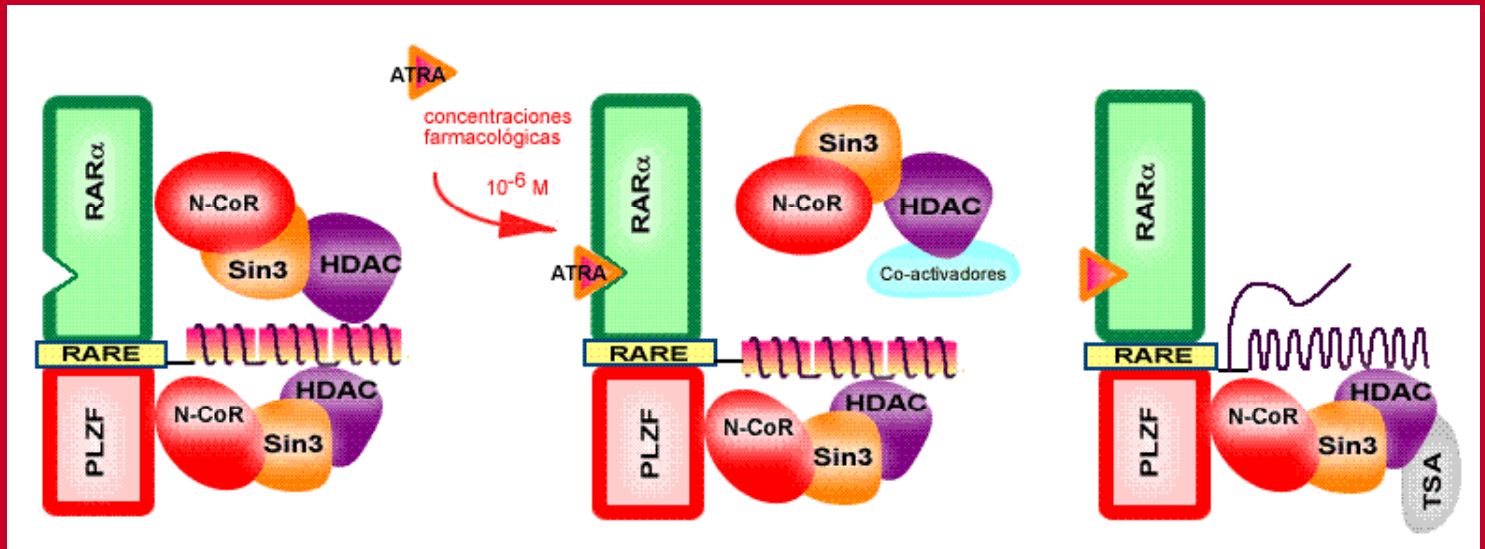
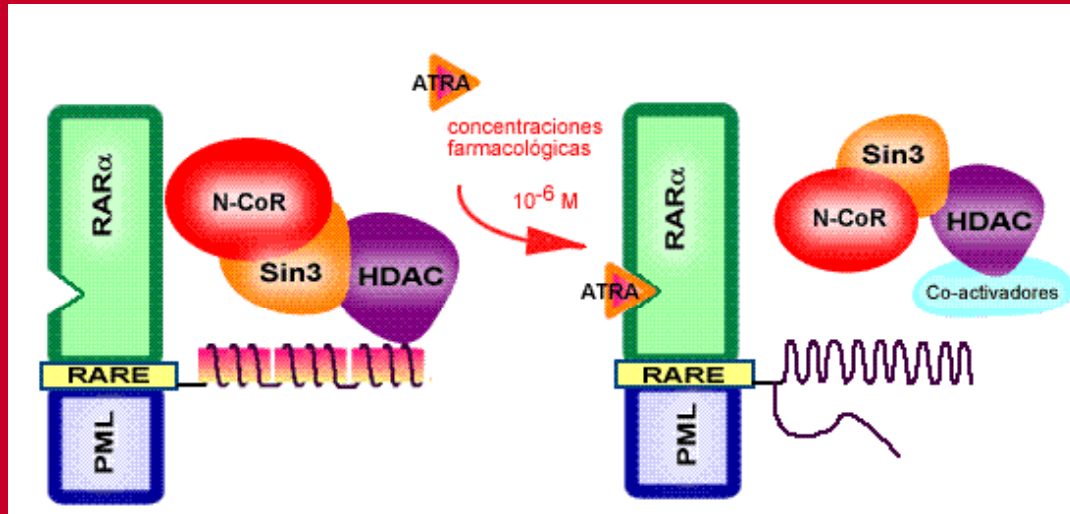
ATRA

- Efecto adverso: **síndrome del ácido retinoico**
 - Fiebre, distrés respiratorio, infiltrados pulmonares y derrame pleural.
 - Incidencia: 3-25% pacientes
 - Asociado a hiperleucocitosis
 - La asociación con Idarrubicina disminuye a un 10% la incidencia del síndrome del ácido retinoico
 - No se observa tras la obtención de RC
 - Tratamiento: dexametasona 10mg/12h x 4 días

ATRA



ATRA

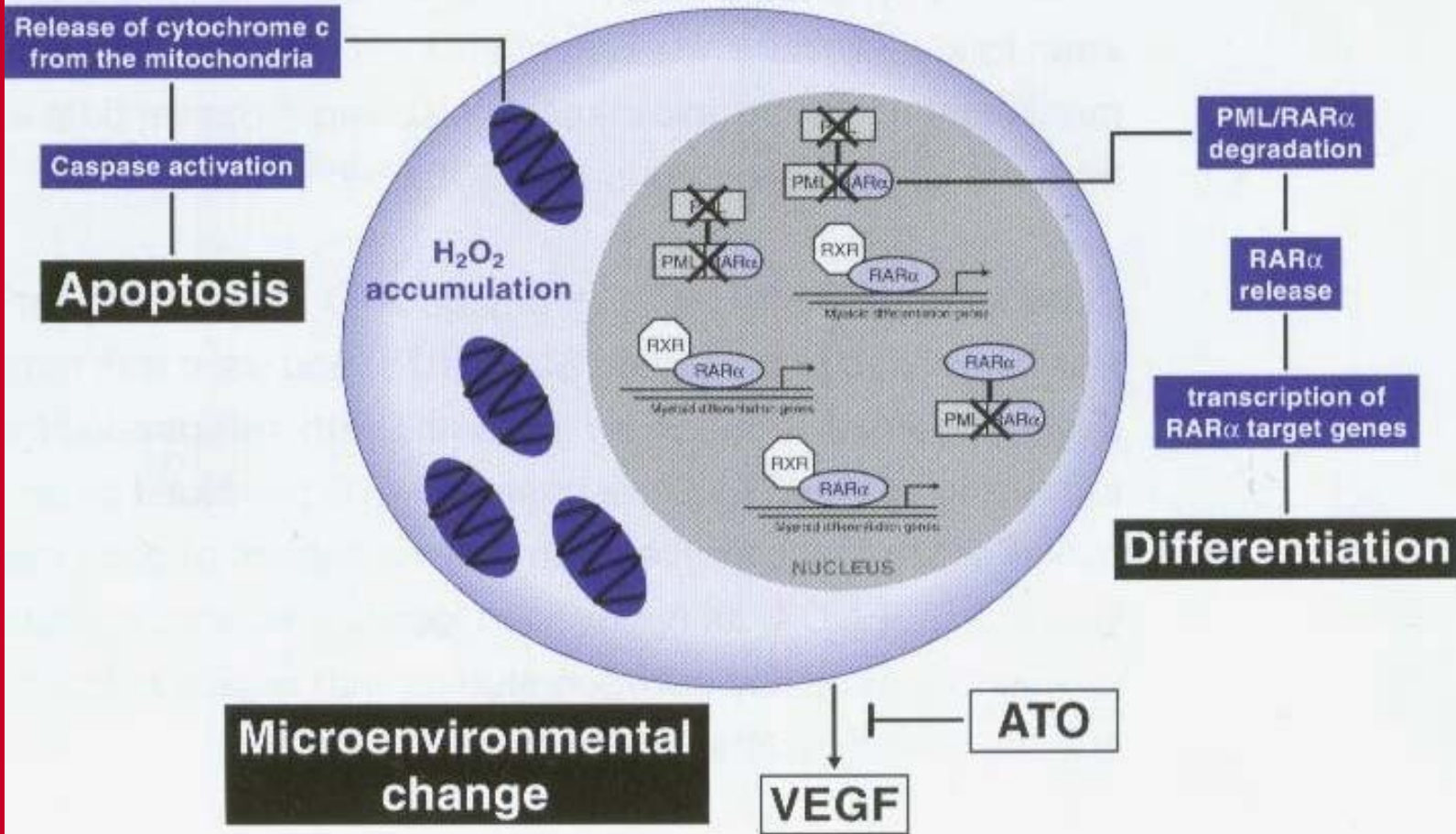


TRIÓXIDO DE ARSÉNICO

Mecanismos de acción:

- Induce la diferenciación de las células leucémicas “in vitro”
- Induce apoptosis selectiva de las células leucémicas mediada por la activación de caspasas 1 y 3 (cistein proteasas). Apoptosis tanto en líneas celulares sensibles como resistentes al ATRA.
- Induce la pérdida de la proteína quimérica PML/RAR α
- Inhibe VEGF(factor de crecimiento vascular endotelial) \longrightarrow apoptosis de células endoteliales

APL CELL



TRIÓXIDO DE ARSÉNICO

- Inducción a la remisión y consolidación en pacientes con LPA recidivante o refractaria.
- Dosis 0.15 mg/kg/día IV (Infusión 1-2 horas)
- Consigue RC en 85% pacientes.
- Efecto adversos: **Síndrome de activación leucocitaria**
Fiebre, disnea, infiltrados pulmonares y derrames pleurales o pericárdicos, con o sin leucocitosis.
 - Incidencia: 25% pacientes
 - Tratamiento: dexametasona 10mg/12h x 3 días mínimo.

TRIÓXIDO DE ARSÉNICO

- Efecto adversos: **Alteraciones en el ECG**

Prolongación intervalo QT: arritmia ventricular en “torsades des pointes”.

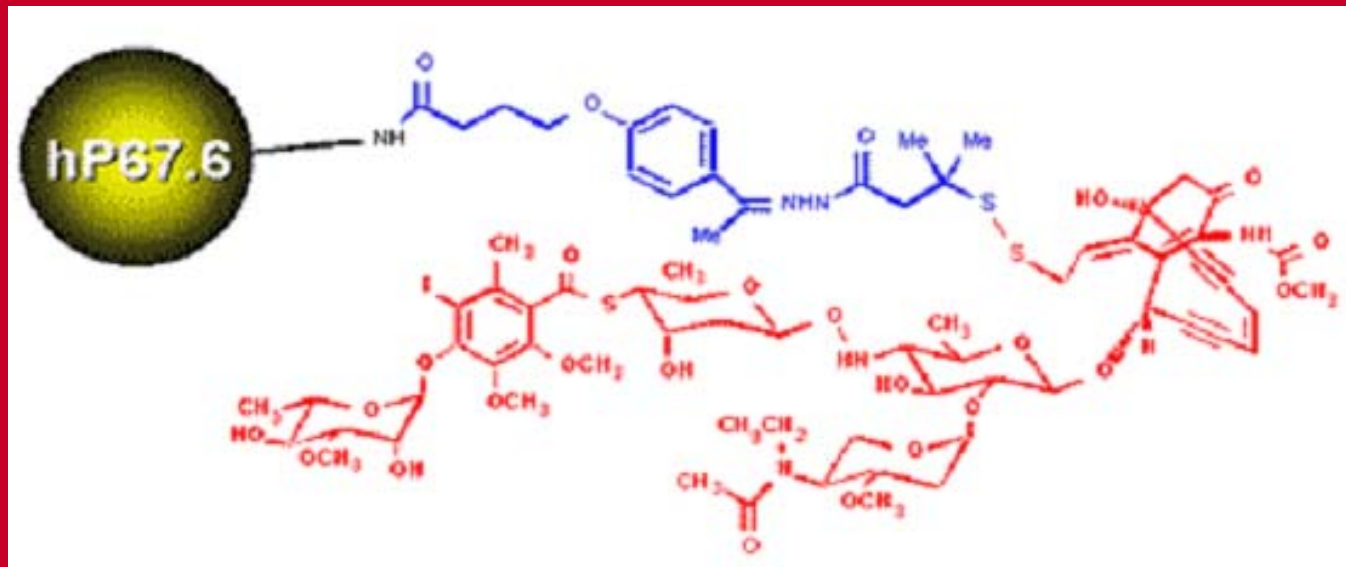
- Monitorización de electrolitos (potasio, calcio, magnesio), creatinina y ECG.

- Interrumpir medicamentos que prolonguen intervalo Q-T (amiodarona, sotalol, amitriptilina, tioridazina, eritromicina, cisaprida...)

GEMTUZUMAB

- Anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD33 conjugado con calicreamicina (antibiótico con alto poder citotóxico).
- El antígeno CD33 se expresa en la superficie de los blastos en un 80% de los pacientes con LMA.
- Indicado en el tratamiento de la LMA (CD33+) en primera recaída , mayores de 60 años y no candidatos a otro tipo de tratamiento quimioterápico.
- Dosis en LPA: 6 mg/m² los días 1 y 15 iv (infusión:2 h)

GEMTUZUMAB



GEMTUZUMAB

Efectos adversos:

- **Toxicidad relacionada con la infusión**: fiebre, escalofríos, hipotensión, hipertensión, hipoxia, hiperglicemia y disnea. Durante las primeras 24 horas después de la administración.

Premedicación: paracetamol 1g

difenhidramina 50mg

- **Mielosupresión**: 100% pacientes. Monitorizar los parámetros hematológicos.

GEMTUZUMAB

Efecto adversos:

- **Hepatotoxicidad**: síndrome veno-oclusivo post-TPH
 - Hepatomegalia, ascitis, aumento rápido de peso.
 - Aumento bilirubina y transaminasas.
 - En un 15% pacientes post-TPH.
 - Esperar 3 meses para realizar el TPH.

CASO CLÍNICO

ANTECEDENTES

14/10/2004

- Mujer 30 años que acude a UCIAAs por hipermetrorragias asociadas a hematomas espontáneos.
- AP:
 - No alergias medicamentosas conocidas
 - No hábitos tóxicos
 - No HTA, DLP, DM
 - IQ: miopía, fisura anal y apendicectomía.
- EF: normal.

DIAGNÓSTICO

ANALÍTICA AL INGRESO:

- Bioquímica: normal.
- Coagulación: normal.
- Hemograma: Hb: 122 g/L (120-155 g/L)
Plaquetas 24.000x10⁶/L (140.000-350.000)
Leucocitos 19.300x10⁶/L (3800-11000)
63% blastos tipo mieloide



SOSPECHA LEUCEMIA AGUDA

DIAGNÓSTICO

AMO (15/10/2004)

- 90% blastos con núcleo poliforme y citoplasma abundante sin bastones de Auer.
- Marcadores: CD13 +, CD33 +, CD34-, CD45 +, CD117 +, CD123 +
- Presencia gen PML/RAR α
- Cariotipo 47,XX con trisomía 8
- Duplicación FLT3

LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA
VARIANTE HIPOGRANULAR (M3v)
ALTO RIESGO

QT INDUCCIÓN

QUIMIOTERAPIA INDUCCIÓN

Idarubicina 12mg/m² días 18, 20, 22 y 24/10/04

ATRA 40-0-30 mg (45 mg/ m²)

Complicaciones del ingreso:

- Fiebre neutropénica ———→ CEPEPIME
- Toxicidad gastrointestinal ———→ ANTIEMÉTICO
- Metrorragias ———→ AC. TRANEXÁMICO

ALTA 11/11/2004

QT CONSOLIDACIÓN

AMO (18/11/04): <5% blastos

REMISIÓN COMPLETA

QUIMIOTERAPIA 1ª CONSOLIDACIÓN

Idarubicina 7mg/m² 29/11-2/12/04

ATRA 40-0-30 mg durante 14 días

Evolución:

- Buen estado general, asintomática.

- Analítica: Hb 94 g/L

- Leucocitos 1.300x10⁶/L

- Plaquetas 116.000x10⁶/L

QT CONSOLIDACIÓN

AMO (12/01/05): <5% blastos

PML-RAR α (-)

REMISIÓN COMPLETA

QUIMIOTERAPIA 2^a CONSOLIDACIÓN

Mitoxantrone 10mg/m² 17-21/1/05

ATRA 40-0-30mg durante 14 días

25/1/05: Acude a H.Día por fiebre de 39.5°C de tres días de evolución con odinofagia y expectoración de mucosidad verdosa.

FIEBRE NEUTROPÉNICA

ANALÍTICA AL INGRESO (25/01/05)

Hb	99 g/L
Leucocitos	$200 \times 10^6/L$
Plaquetas	$58.000 \times 10^6/L$

CULTIVOS: negativos

RX TÓRAX: normal

TRATAMIENTO: Cefepime 2g/8h
Filgrastim 300µg/d

Afebril a las 48 horas. ALTA 03/02/05

QT CONSOLIDACIÓN

AMO (7/02/05): <5% blastos

PML-RAR α (-)

REMISIÓN COMPLETA

QUIMIOTERAPIA 3^a CONSOLIDACIÓN

Idarubicina 12mg/m² 21-22/03/05

ATRA 40-0-30 mg durante 14 días

No dispone de donante emparentado HLA compatible



PTE AFERESIS para AUTO-TPH

RECAÍDA

AMO (6/06/05): 3% elementos inmaduros de predominio promielo-promonocítico.

Positivización gen PML-RAR α

RECAÍDA MOLECULAR



QT de rescate con
TRIÓXIDO DE ARSÉNICO

TRIÓXIDO DE ARSÉNICO

16/6/05: Ingresa para tratamiento con trióxido de arsénico.

- Dosis: 0,15mg/kg/d x 50 días.
- Seguimiento:
 - Neutropenia ($<500 \times 10^6/L$) sin fiebre.
 - ECG normal
 - Iones normales $\left\{ \begin{array}{l} K^+ > 4\text{mmol/L} \\ Mg^{2+} > 0,7\text{mmol/L} \end{array} \right.$
- BEG. Se decide alta el 6/07/05.
- Sigue tratamiento en H.Dia.

TRIÓXIDO DE ARSÉNICO

21/07/05: +36d de trióxido de arsénico

AMO: <5% blastos

Persistencia gen PML-RAR α



Seguir con arsénico hasta 20/08/05 (total 65d)

Búsqueda DNE para A10-TPH

TRIÓXIDO DE ARSÉNICO

09/08/05: +54d de trióxido de arsénico

ECG: QT largo

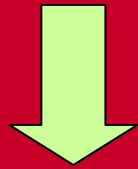


STOP Trióxido de arsénico

GEMTUZUMAB

AMO (8/09/05): <5% blastos

Persistencia gen PML-RAR α



SOLICITUD GEMTUZUMAB
(USO COMPASIVO)

3/10/05: Aprobación gemtuzumab

GEMTUZUMAB

06/10/05: Ingresa para tto con gemtuzumab

AMO: 60% blastos sin granulación

Infiltración masiva medular por elementos blásticos

Gen PML-RAR α

RECAÍDA MORFOLÓGICA Y MOLECULAR



No inicio gemtuzumab

Inicio QT rescate según protocolo EMA

PROTOCOLO EMA

QT DE RESCATE:

Etopósido 200 mg/m² en BIC 15-16/10/05

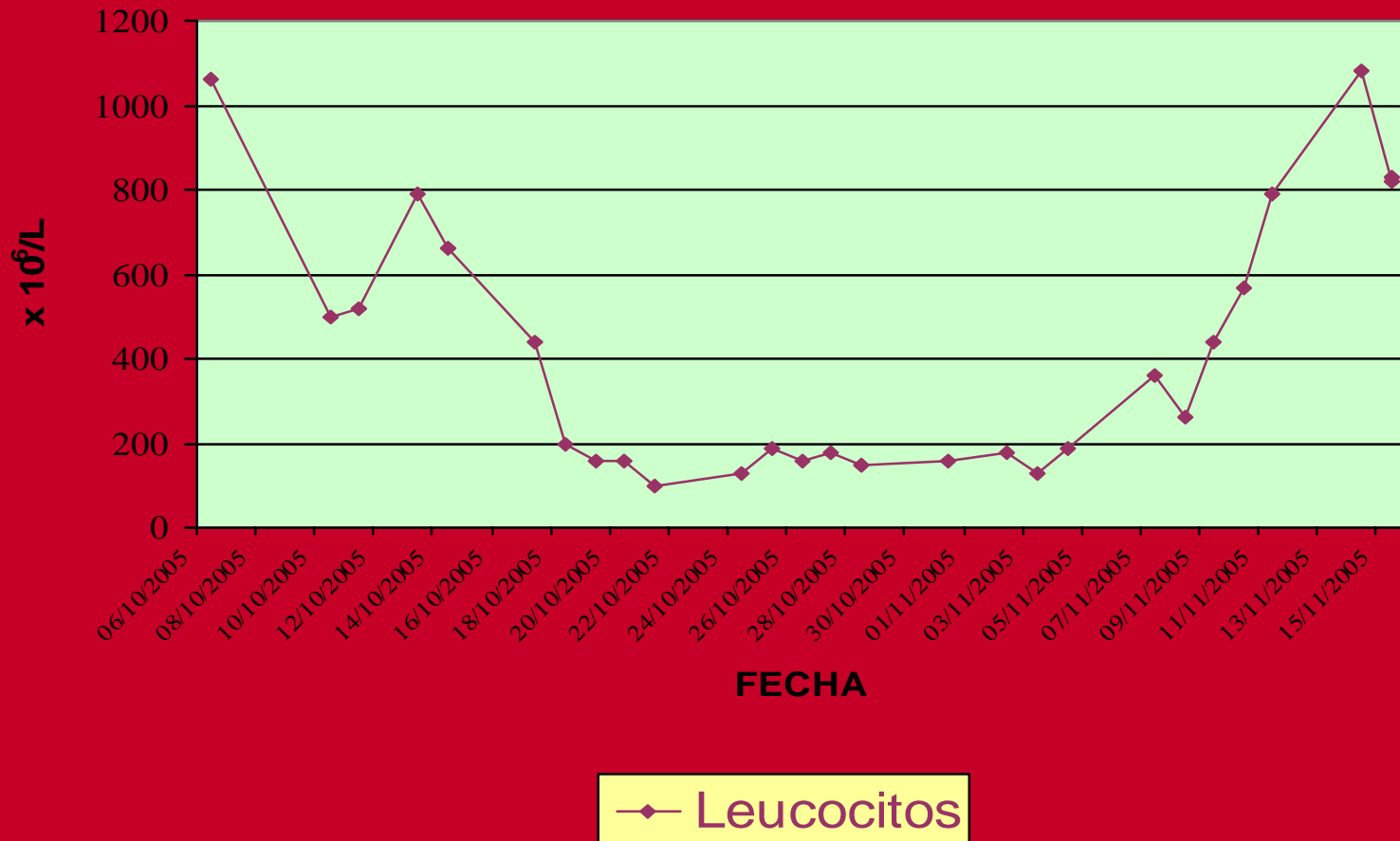
Mitoxantrone 12 mg/m² 9-10/10/05

Ara-C 500 mg/m² en BIC 8-10/10/05 y 15-17/10/05

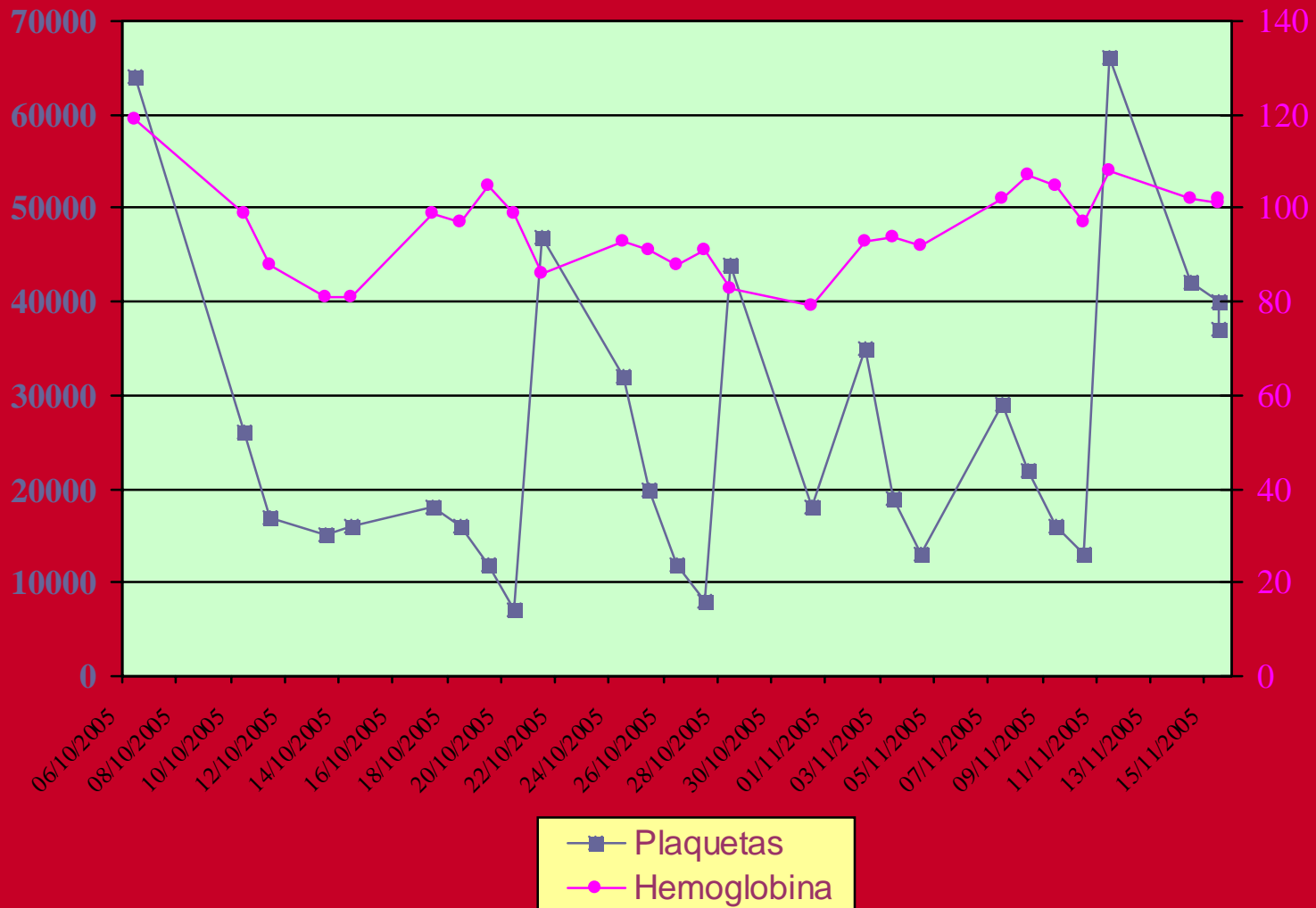
COMPLICACIONES:

- Toxicidad hematológica grado IV.
- Fiebre neutropénica y complicaciones infecciosas.
- Toxicidad gastrointestinal grado III (mucositis).

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA



TOXICIDAD HEMATOLÓGICA



FIEBRE NEUTROPÉNICA

FECHA	FIEBRE	ANTIBIÓTICO	OTRAS PRUEBAS
9/10/05	Pico febril 38 °C	Levofloxacino Itraconazol Aciclovir	Rx tórax normal Hemocultivos negativos Sedimento orina negativo
10/10/05	Afebril	Levofloxacino Itraconazol Aciclovir	-----
14/10/05	Neutropénica Afebril	Levofloxacino Itraconazol Aciclovir	-----

FIEBRE NEUTROPÉNICA

FECHA	FIEBRE	ANTIBIÓTICO	OTRAS PRUEBAS
23/10/05	Neutropénica Pico febril 38 °C	STOP levofloxacino Imipenem	Cultivos negativos
24/10/05	Afebril	Imipenem	-----
7/11/05	Febrícula persistente	STOP Itraconazol Ambisome 1mg/kg Imipenem	TAC tórax normal Galactomanano: 0,6
14/11/05	Neutropénica	STOP Ambisome Voriconazol	Galactomanano: 1



Posible Aspergilosis

TRATAMIENTO AL ALTA

Norfloxacino 400 mg/12horas

Aciclovir 800 mg/12 horas

Voriconazol 200 mg/12 horas

ATRA 30 mg/12 horas



REMISIÓN MORFOLÓGICA
(durante 2 meses)

ALO CORDÓN

22/01/06: Ingreso en Hospital Universitario la Fe de Valencia para transplante de cordón umbilical

27/01/06: Parestesias en extremidades, ataxia,...

TAC CEREBRAL  CLOROMA

IQ.: Extirpación masa sólida

30/1/06: EXITUS

TAC CEREBRAL





GRACIAS