

Leucemia promielocítica aguda M3. Reporte de un caso clínico
Acute promyelocytic leukemia M3. Report of a clinical case

Autores:

Nataly Carolina Mejía Maggi¹

Víctor Mauricio Guizado Infante²

Carlos Arnulfo Montenegro Corrales³

¹Centro de Salud Tipo B Guano – Ecuador.

²Centro de Salud Celen, Saraguro – Ecuador.

³Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador.

Autor de correspondencia: Nataly Carolina Mejía Maggi. Teléfono: 032965541. Dirección: Barrio la Paz, Riobamba, Ecuador. E-mail: naty.m.ree@gmail.com

RESUMEN

La leucemia es una neoplásica hemática que contiene múltiples subtipos, entre ellos la leucemia promielocítica aguda, caracterizada por la multiplicación clonal del linaje mieloide y eritroide. El presente caso pertenece a un paciente masculino de 20 años, sin antecedentes de importancia y con un cuadro evolutivo de 20 días con sangrado del dedo anular de la mano derecha, y con ausencia de proceso cicatricial. A partir de los exámenes de laboratorio se identifica bicitopenia eritroide y plaquetaria, con evidencia de un 93% de promielocitos. El tratamiento con ATO, ATRA y Antraciclinas logró una leve mejoría. Durante su estadía hospitalaria desarrolló síndrome de diferenciación, lo que ocasionó su fallecimiento.

Palabras clave: leucemia mieloide aguda, promielocitos, médula ósea, infiltración.

ABSTRACT

Leukemia is a hematic neoplastic that contains multiple subtypes, including acute promyelocytic leukemia, characterized by the clonal multiplication of the myeloid and erythroid lineage. The present case belongs to a 20-year-old male patient without health history of importance and with a 20-day evolutionary picture with bleeding from the ring finger of his right hand, and without scarring process. Erythroid and platelet bicytopenia is identified from laboratory tests with evidence of 93% promyelocytes. The treatment including ATO, ATRA and Anthracyclines achieved a slight improvement. He developed differentiation syndrome during hospitalization, which caused his death.

Keywords: Acute Myeloid Leukemia, Promyelocytes, Bone Marrow, Infiltration.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias se definen como un grupo de alteraciones oncológicas heterogéneas con características morfológicas, clínicas, citogenéticas y pronósticos diversos de la médula ósea y de las células de la sangre. Según su tipo, se clasifican en: leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda y leucemia linfocítica crónica, cada una con subtipos específicos.^(1,2)

El sistema más utilizado para la clasificación de los subtipos de la leucemia mieloide aguda es la clasificación de la Asociación Franco- Américo-británica (FAB), que presenta el subtipo M3 para la leucemia promielocítica aguda, en la que existen “mutaciones” a nivel del ADN en los cromosomas 15 y 17 de las células productoras de sangre. Esto desencadena la formación de un gen disfuncional denominado PML/RAR α responsable de la producción en exceso de promielocitos y su acumulación en la médula ósea.⁽³⁻⁵⁾

Según el programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer, la incidencia anual de la leucemia promielocítica aguda era del 0,23 por cada 100,000 personas hasta el año 2007, pero en el año 2015 se registró un aumento hasta 1,81%. En cuanto a la incidencia de la raza, la blanca resultó como más afectada con un 1,81% mientras que la raza negra presentó un 1,62%. En Ecuador, el registro nacional de tumores de SOLCA publicó en el año del 2017 que en Quito se presentaron 126 casos nuevos de cáncer en niños, de los cuales el 34% correspondían a algún tipo de leucemia. Además, menciona que existe un predominio en hombres con un 9,3% mientras que en mujeres se ha dado un 6,7% de desarrollo de leucemia.^(6,7)

La pérdida de bienestar se debe a la producción insuficiente de células sanguíneas normales (disnea, pérdida de peso, mialgias, síntomas neurológicos); los pacientes suelen presentarse en el momento del diagnóstico con organomegalias, coagulopatía en el 80% de los casos (aumento de productos de degradación del fibrinógeno, petequias, púrpuras, etc.) y trombocitopenia, lo que se asocia con hemorragias difíciles de controlar. El compromiso de sistema nervioso central (SNC) se presenta alrededor del 2% de los pacientes.^(8,9)

El diagnóstico requiere de un estudio completo de sangre periférica y de médula ósea (punción - biopsia) y deberá incluir análisis morfológico, inmunofenotipo, citogenético-cariotipo y de fluorescencia por hibridación in situ (FISH) y/o anticuerpos monoclonales anti- LPM. Considerando que las principales manifestaciones clínicas y complicaciones son las hemorrágicas y su asociación con la coagulación intravascular diseminada (CID), deben realizarse perfiles de tiempos de coagulación (TP, TTP, TT) y determinarse los fibrinógeno y dímero D.^(10,11)

El tratamiento debe tener en cuenta parámetros como la edad del paciente, su estado de salud y la clasificación del nivel de riesgo de la leucemia promielocítica aguda, basado en el conteo de glóbulos blancos que pueden indicar: **bajo riesgo:** 10,000/microlitro (μL) o menor, **alto riesgo:** índice de glóbulos blancos mayor de 10,000/ML.⁽¹²⁾

Por su parte, la farmacoterapia debe controlar los síntomas y disminuir el riesgo de complicaciones; entonces las terapias tienen como objetivos:⁽²⁾

- Intervenir en la anomalía genética a nivel de la translocación (t15; t17).
- Establecer valores normales o casi normales de las líneas sanguíneas.
- Controlar y disminuir las manifestaciones clínicas de la leucemia.

Por tanto, se plantean diferentes medidas farmacológicas que cumplen con las medidas terapéuticas:⁽¹³⁾

- **Ácido holo-trans-retinoico (ATRA):** su mecanismo de acción se basa en eliminar o suprimir la anomalía PML/RAR α . Es eficaz en el 80% de los casos.
- **Antraciclinas:** interfiere con la supervivencia celular mediante la interacción con el ADN de las células cancerígenas. Presentan múltiples exponentes, pero la daunorrubicina y la idarrubicina, en combinación con el ATRA, son las que se usan con mayor frecuencia. La tasa de remisión es del 70 al 80% aproximadamente.
- **Antimetabolitos:** Interactúan con el ADN o ARN de la célula cancerosa evitando su proliferación.
- **Trióxido de arsénico (ATO):** la combinación de trióxido de arsénico y ATRA es superior al tratamiento estándar con ATRA y antraciclinas. Actualmente pueden llegarse a utilizar combinaciones de estos tres fármacos dependientes de la condición clínicas del paciente.⁽¹⁴⁾

Aunque el tratamiento tiene gran eficacia, los pacientes pueden presentar problemas como recaídas o resistencia al tratamiento aplicado.

Es importante manejar los efectos secundarios, aunque la mayoría son temporales y se resuelven una vez completado el tratamiento. Las dos formas de presentación son:^(15,16)

- **Síndrome de diferenciación:** el uso del Ácido Trans-Retinoico (ATRA) es bien tolerado, pero luego de su uso constante (10 -12 días) se asocia con una condición llamada síndrome de diferenciación como consecuencia de una reacción inflamatoria acompañada de un aumento de la permeabilidad capilar. Se manifiesta con síntomas y afecciones anormales, entre los que destaca la retención de líquidos, fiebre, sobre esfuerzo respiratorio en el 80% de los casos, acumulación de fluidos cerca del corazón o los pulmones, hipotensión e incluso

insuficiencia renal aguda mismo que al no ser controlada puede ocasionar la muerte del paciente.

- **Prolongación del intervalo QT:** el uso del ATO de manera prolongada puede desencadenar alteraciones a nivel de los electrolitos, por consiguiente, causa trastornos cardiacos caracterizados por la “prolongación del intervalo QT”. Sus manifestaciones están basadas en la elevación de la frecuencia cardiaca que provoca desmayos repentinos e incluso convulsiones.⁽¹⁷⁾

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo masculino de 20 años de edad, con antecedente de herida cortante producida por un objeto metálico en el dedo anular de la mano derecha, sin hemostasia y con 20 días de evolución, asiste inicialmente al centro de salud más cercano a su residencia en busca de atención al respecto, donde le practican cuidados de curación. Al observar que no cede el sangrado, decide acudir a un hospital de segundo nivel.

Al ingresar en el servicio de emergencias de esa unidad de salud, la anamnesis del paciente refiere o refleja palidez generalizada, alza térmica no cuantificada por 4 ocasiones, gingivorragia, cefalea holocraneana, pérdida de peso (de aproximadamente 3 kg), mareo sin pérdida de la conciencia y náuseas que no llegan al vómito.

Le indican complementarios de laboratorio que evidenciaron bicitopenia (Leu: 10,3 Hgb.8,6 Hct: 25,8 Pla: 7,000), lo que motivó la decisión de realizar transferencia a un hospital de tercer nivel.

Al momento de su recepción en esa última institución de salud se refiere tensión arterial de 120/70 mmHg, frecuencia respiratoria de 18 /min, frecuencia cardiaca de 121/min, saturación de oxígeno 89%, temperatura axilar 36.0 °C, talla de 170 cm y un peso corporal 62,1 kg.

Examen físico regional:

- **Cara:** hemorragia gingival activa de escasa cantidad.
- **Cuello:** presencia de adenomegalia submaxilar de 2cm, no dolorosa, móvil, de bordes regulares.
- **Abdomen:** esplenomegalia.
- **Extremidades:** presencia de equimosis y petequias en miembros inferiores de manera difusa.

Se solicita control de exámenes de laboratorio en el que se evidencia aumento significativo de monocitos, aparentemente relacionado con una neoplasia onco-hematológica (tabla 1); mientras se mantiene bajo tratamiento de soporte.

Tabla 1. Biometría hemática

Nombre del estudio	Resultado	Rango referenciales
Leucocitos (WBC)	7.06	4.5-10
Hemoglobina (HGB)	8.8	14-18
Hematocrito (HCT)	24.3	42-52
Monocitos	3.74	0.3-0.8
Plaquetas	10.000	130-400
Monocitos %.	53.0	5.5-11.7

Fuente: Sistema AS.400 del IESS

Atendiendo a los resultados paraclínicos se comienzan los trámites de solicitud para la realización del procedimiento de aspirado medular; al respecto, el resultado (tabla 2) denota existencia de promielocitos en un 93%, lo que concuerda con un diagnóstico de leucemia promielocítica aguda M3.

Inicialmente, el paciente tuvo tratamiento farmacológico con ácido transretinoico (ATRA) 40 mg vía oral cada 12 horas; trióxido de arsénico (ATO) 9 mg diluido en 100 cc de dextrosa y en solución salina 5% por vía intravenosa durante 2 horas cada día; dexametasona 4 mg cada 8 horas vía intravenosa; fluconazol 300mg vía oral y Piperacilina-Tazobactam 4.5 mg vía intravenosa cada 6 horas.

Tabla 2. Aspirado medular

Aspirado medular
Promielocitos: 93%
Comentario: 13-+/16-/11B-/15+/-/34- DEBIL/33+//DR-/117+//7-/56-/3-/4-/8-/MPO+/14-/64-/61-/71-/GLYC-/
Correspondiente: LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA M3.

Fuente: Sistema AS.400 del IESS

Luego de diez días con el tratamiento descrito, se observa una persistencia de leucocitosis marcada (28 000), por lo que se decide agregarle idarrubicina 20 mg diluida en 100 cc de solución salina 0.9% vía intravenosa, durante 1 hora cada 48 horas por tres ocasiones y aciclovir 800 mg vía oral cada 6 horas. Al respecto, el paciente muestra una buena tolerancia ante la medicación.

A los dieciocho días del ingreso manifiesta un pico febril y se decide indicar hemocultivo, cuyos resultados arrojan la presencia de Cocos gram +, lo que requiere la administración de imipenen 500 mg vía intravenosa cada 6 horas. El paciente reacciona posteriormente con sangrado activo en expectoración y epistaxis, por lo que es referido a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con un valor de 20 en la escala APACHE II y uno de 4 en la SOFA.

El control radiológico realizado reflejó infiltración alveolar en los cuatro cuadrantes pulmonares, lo que arrojó un diagnóstico de hemorragia alveolar difusa con plaquetopenia asociado a LMA, con caída de HGB y HTO, acompañado de secreciones hemáticas propias del síndrome de diferenciación, razón por la que se indica intubación.

El control radiográfico post-intubación denota persistencia del cuadro clínico anterior y se decide la despronación sin resultados en la compensación del paciente, debido al deterioro respiratorio severo con diagnóstico de síndrome de distrés respiratorio del adulto.

La condición crítica e inestable desencadenó un choque refractario, el que requirió doble vasopresor a dosis tope, acompañado de soporte respiratorio en ventilación prono con fracción de oxígeno inspirado de 1, que se complica con acidosis respiratoria no superada. El paciente falleció producto de un paro cardiorrespiratorio en la UCI tres días después de su ingreso en esta.

DISCUSIÓN

La clasificación Franco- Américo-británica (FAB) de la leucemia ha sido utilizada de manera universal, y posteriormente a los exámenes realizados a nuestro paciente (paraclínicos y medulares) se determinó su diagnóstico según dicha clasificación que pertenecía al subtipo M3 para la leucemia promielocítica.⁽³⁻⁵⁾

Las guías Acute Promyelocytic Leukemia y la Guía de leucemias del Departamento Nacional de Cancerología de México nos hablan de una presentación clínica característica que cursa con disnea, pérdida de peso, mialgias, síntomas neurológicos y establece un problema de coagulopatía en el 80% de casos. El paciente debutó con un problema caracterizado por una hemorragia de dedo anular y por consiguiente el cuadro clínico antes propuesto.^(3,9)

En la guía de diagnósticos de Sanz y Montesinos, esos autores mencionan que los exámenes paraclínicos pueden orientarnos de manera general a un trastorno hematológico que debe ser complementado con exámenes de médula ósea, inmunofenotipo, incluso inmunofluorescencia. El paciente debutó con ausencia de hemostasia; al ser evaluado demostró la presencia de bicitopenia y la realización de un aspirado medular estableció su diagnóstico.^(10,11)

La Sociedad Americana del Cáncer en su apartado para el tratamiento para la leucemia promielocítica M3, nos dice que el tratamiento tiene 3 pilares: inducción (ATRA –ATO), consolidación y mantenimiento, sin embargo, el paciente se mantuvo con el mismo esquema inicial planteado durante 22 días hasta su fallecimiento, sin que se avanzara a las siguientes dos etapas.^(12,13)

La retención de líquidos es una de las características del uso del ácido trans retinoico; al respecto, la Guía Acute Promyelocytic Leukemia⁽¹⁶⁾ y otras fuentes⁽¹⁷⁾ plantean que el medicamento no es bien tolerado y puede desencadenar un síndrome de diferenciación; el paciente expuesto ingresó a UCI presentando cuadros febriles, infiltrados pulmonares y hemorragia alveolar propios del síndrome antes mencionado.

CONCLUSIONES

En el caso en cuestión, las manifestaciones clínicas observadas resultaron las clásicas de la leucemia promielocítica (M3). El tratamiento administrado coincidió con lo recomendado al respecto en la literatura y en las guías de práctica clínica. La consulta tardía a los facultativos por parte del paciente generó un desenlace fatal y temprano para este, a causa de diversas complicaciones que desencadenaron en un fallo cardiorrespiratorio y el establecimiento de un síndrome de diferenciación que ocasionó su muerte.

Conflictos de intereses: los autores declaran que no existen.

Declaración de contribución: Nataly Carolina Mejía Maggi trabajó en la recolección de información y redacción del artículo. Víctor Mauricio Guizado Infante participó en la elaboración de la discusión y en la redacción final del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE. Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años [Internet]. Bogotá: Minsalud-COLCIENCIAS; 2017 [citado: 10 Nov 2018]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_563/GPC_Linfoma_Mayores_18A%C3%B1os/GPC_Linfoma.pdf
2. Leukemia and Lymphoma Society. Información sobre la leucemia promielocítica aguda. LLS [Internet]. 2015 [citado: 26 Sep 2018]; 26(1): 1-9. Disponible en: https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/Spanish_APL_Fact%20Sheet__12_15.pdf.
3. Lassaletta A. Leucemias: Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integ* [Internet]. 2016 [citado: 14 Dic 2018];20(6): 380-389. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/09/Pediatric-Integral-XX-06_WEB.pdf.
4. Leyto F. Leucemia Mieloide Aguda. *Rev Hematol Mex* [Internet]. 2018 [citado: 20 Nov 2018];19(1):24-40. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/contenido.cgi?IDPUBLICACION=7510>.
5. 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 [citado: 17 Dic 2018];12(3): 133-210. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-clasificacion-inmunologica-las-leucemias-agudas-X1665920113270088>.

6. NHI: National Cancer Institute [Internet]. San Francisco: SEER; 2000 [actualizado 14 Nov 2016; citado: 2018 Dic 17]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/results_merged/sect_13_leukemia.pdf.
7. Registro Nacional de Tumores SOLCA [Internet]. Quito: SOLCA-ISSUU; 2017[actualizado: Sep 2017; citado: 26 Oct 2018]. Disponible en: <http://www.solcaquito.org.ec/publicaciones/epidemiologia/cancer-en-quito-2010-2013>.
8. Moran L, Deana A, Fynn A, Freigeiro D. Leucemia Promielocítica Aguda en Pediatría. Experiencia del Grupo Cooperativo de Tratamiento de Leucemia Aguda (GATLA). *Rev Hemato Pediatr* [Internet]. 2014 [citado: 15 Oct 2018];18(3):267-271. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol.18n.3.267.271.pdf>.
9. Hurtado R, Solano B, Vargas C. Leucemia para el médico general. *Rev Facult Medic UNAM* [Internet]. 2012 [citado: 15 Oct 2018];55(2):12-25. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2012/un122c.pdf>.
10. Ojeda J, Balbuena M, Barbosa AA, Cervera E, Corrales C, Espinoza JR, et al. Oncoguía Leucemia Aguda Mieloblástica. *Rev INCan* [Internet]. 2011 [citado 21 Oct 2018]. Disponible en: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1327325461.pdf>.
11. Sanz M, Iacoboni G, Montesinos P. Conventional induction and post-remission therapy in APL. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2014 [citado 12 Oct 2018]; 27(1):33-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24907015>.
12. Merino A. Clasificación de las leucemias agudas mieloides. *Rev Lab Clinic* [Internet]. 2010 [citado 22 Oct 2018]; 3(1): 139-147. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1888400810000358>.
13. Campos A, Nájera J, Uriarte J, García C. Tratamiento con trióxido de arsénico en paciente con recidiva de leucemia promielocítica aguda t (15; 17). Reporte de un caso. *Rev Sanid Milit Mex* [Internet]. 2016 [citado 10 Nov 2018]; 1(70): 148-151. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2016/sm161t.pdf>.
14. Cranco S, Dick H. Evaluación clínica y de respuesta al tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda. Estudio multicéntrico. *Rev Argen Hematol* [Internet]. 2017 [citado 14 Nov 2018]; 21(1): 8-14. Disponible en: <http://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/issue/view/8>.
15. ACS: American-Cancer-Society [Internet]. Washington; ACS; 2018 [actualizado 21 Ago; citado 14 Nov 2018]. Leucemia mieloide aguda [aprox. 3p.]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-aguda/acerca/que-es-leucemia-mieloid-e-aguda.html>.

16. ACS: American-Cancer-Society [Internet]. Washington; ACS; 2013 [actualizado 21 Ago; citado 26 Sep 2018]. Tratamiento de la leucemia promielocítica aguda [aprox. 4p.]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-aguda/tratamiento/leucemia-m3.html>.
17. AEAL: Asociación Linfoma, Mieloma y Leucemia. Madrid: AEAL; 2015 [actualizado 20 Feb 2017; citado 22 Sep 2018]. Disponible en: <http://www.aeal.es/leucemia-mieloide-aguda-espana/3-la-leucemia-mieloide-aguda/>.

Recibido: 18 de mayo de 2019.

Aprobado: 24 de junio de 2019.