

Trombocitosis por ácido trans retinoico durante tratamiento de leucemia promielocítica aguda

Extreme thrombocytosis induced by all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia

Caballero D, Tamashiro M, Rapan L, Ortiz M, Mejia M, Iastrebnner M.

Servicio de Hematología, Sanatorio Sagrado Corazón, Bartolomé Mitre 1955, CP: 1039 Buenos Aires – Argentina.

danaycaballero@outlook.com

Fecha recepción: 01/08/2018
Fecha aprobación: 15/04/2019



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 23 n° 1: 59-62
Enero - Abril 2019

Palabras claves: trombocitosis, ácido trans retinoico, leucemia promielocítica aguda.

Keywords: thrombocytosis, all-trans retinoic acid, acute promyelocytic leukemia.

Resumen

La leucemia promielocítica aguda fue reconocida como subtipo independiente de leucemia mieloide aguda en 1957 por Hillestad. Se caracteriza por la traslocación (15;17), acumulación de promielocitos atípicos en médula ósea y coagulopatía severa. La introducción del ácido trans retinoico revolucionó el tratamiento y pronóstico de la enfermedad, logrando tasas de remisión completa superiores al 90% cuando se asoció a antraciclinas. El ácido trans retinoico es, en general, un tratamiento bien tolerado, aunque puede provocar efectos adversos graves tales como el síndrome de diferenciación. La trombocitosis es un efecto adverso raro publicado por Losada y colabora-

dores en 1996. El mecanismo por el cual se produce fue posteriormente estudiado por Kinjo y colaboradores. Se presentan 2 pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda, que desarrollaron trombocitosis durante el tratamiento con tetrinoína, normalizando espontáneamente luego de retirado el fármaco.

Abstract

Acute promyelocytic leukemia was recognized as a specific subtype of acute myeloid leukemia in 1957 by Hillestad. Acute promyelocytic leukemia is characterized by the translocation (15;17), accumulation

of atypical promyelocytes in the bone marrow and severe coagulopathy. The introduction of all-trans retinoic acid has revolutionized the management and outcome of this disease, leading to a complete remission in more than 90% when it is combined with anthracyclines. In general, all-trans retinoic acid is well tolerated, although it could provoke some side effects such as differentiation syndrome. Thrombocytosis is a rare adverse event of all-trans retinoic acid published by Losada et al in 1996, the mechanism through which all-trans retinoic acid increases platelets was later explained by Kinjo et al. We report two patients with diagnosis of acute promyelocytic leukemia, who developed thrombocytosis during treatment with all-trans retinoic acid, with a spontaneous resolution after drug withdrawing.

Introducción

Las características clínicas de la leucemia promielocítica aguda (LPA) fueron descritas por Croizat y Favre-Gillyen en 1949, siendo Hillestad en 1957 quien reconoció la entidad como un subtipo específico de leucemia mieloide aguda (LMA). Esta variedad de leucemia se caracteriza en más del 90% de los casos por la translocación recíproca y balanceada entre el gen de la leucemia promielocítica (PML) en el cromosoma 15 y el gen para la cadena alfa del ácido retinoico (RARA) en el cromosoma 17, formando la conocida oncoproteína PML/RARA. A su vez PML/RARA se une a determinados co-represores nucleares, formando complejos que bloquean la transcripción de genes implicados en la maduración mieloide. Como resultado de este rearrreglo se produce el acúmulo de promielocitos atípicos en medula ósea (MO) y frecuentemente se describe una coagulopatía severa asociada⁽¹⁻⁵⁾. La introducción del ácido trans retinoico (ATRA, tretinoína) en 1985 revolucionó el manejo y el pronóstico de la LPA, constituyendo el primer paradigma de tratamiento dirigido molecularmente⁽⁴⁾. En la actualidad las tasas de remisión completa son mayores al 90% cuando se asocia ATRA con quimioterapia basada en antraciclinas^(4,6,7). El ATRA a dosis farmacológicas se une a la oncoproteína PML/RARA induciendo un cambio conformacional que disocia los co-represores y permite la activación de la transcripción génica, favoreciendo la diferenciación celular. El ATRA es relativamente bien tolerado, siendo algunas de sus toxicidades la neurológica como el pseudotumor cerebral, el síndrome de Sweet, la gan-

grena de Fournier y el síndrome de diferenciación, caracterizado por su elevada mortalidad⁽⁴⁻⁶⁾. La trombocitosis es un efecto adverso raro, del cual sólo hay algunos reportes de casos en la literatura⁽⁸⁾. Presentamos 2 casos de LPA que desarrollaron trombocitosis durante el tratamiento con ATRA, resolviendo espontáneamente al discontinuar el fármaco.

Presentación de casos

Caso 1

Mujer de 22 años sin antecedentes de relevancia, consultó por hematomas espontáneos y epistaxis de una semana de evolución. Presentaba palidez cutáneo mucosa y hematomas en extremidades. Al ingreso: hematocrito 30%, leucocitos 3000 células/microL, plaquetas $5 \times 10^9/L$, fibrinógeno 80 mg/dl, dímero D 5000 ng/ml, PDF 10 mcg/ml, LDH 2200 U, TP 86%, RIN 1.2, APTT 38". Medulograma: promielocitos 90% con núcleos bilobulados y bastones de Auer. FISH: gen de fusión *PML/RARA*. Citogenético: t(15;17) (q24;q21). Diagnóstico de LPA con hiperfibrinólisis primaria. Tratamiento según protocolo PETHEMA para riesgo intermedio más corrección de coagulopatía. Evolucionó con mejoría clínica, recuperación de plaquetas al día 22, con ascenso progresivo, hasta $1200 \times 10^9/L$ al día 36 de tratamiento. Alcanzó remisión completa el día 43 de inducción, se suspendió ATRA, normalizando plaquetas a las 96 horas.

Caso 2

Mujer de 25 años, consultó por hipertrofia gingival, sangrado mucoso y hematomas en extremidades de 1 semana de evolución. Al ingreso hematocrito 23.3%, leucocitos 7910 células/microL, plaquetas $25 \times 10^9/L$, fibrinógeno 193 mg/dl, dímero D 30315 ng/ml, PDF menor a 10 mcg/ml, LDH 534 U, TP 80%, RIN 1.2, APTT 30". Medulograma: promielocitos 94% con núcleos bilobulados y bastones de Auer. Citometría de flujo: 90.93% de células patológicas, CD45 + débil, CD34 neg/+, CD13 + heterogéneo, CD11b neg/+, CD16 neg, HLA DR +/-neg, CD33 + intenso, MPO +, CD15 neg, CD117 + heterogéneo, CD56 -. *PML-RARA* positivo por FISH. Diagnóstico LPA, tratamiento según protocolo PETHEMA para riesgo intermedio. Recuperación plaquetaria al día 21, ascendiendo hasta $860 \times 10^9/L$ en día 34. Suspendió tretinoína en día 41, normalizando valores de plaquetas a las 72 horas. En ambos casos se excluyeron otras causas de trombocitos, se planteó probable efecto adverso de tetri-

noína, se aplicó algoritmo de Naranjo para evaluar causalidad del fármaco con la trombocitosis, que arrojó compatible con probable efecto adverso de ATRA.

Discusión

La trombocitosis constituye una consulta frecuente en hematología y un hallazgo común en pacientes internados, los valores normales oscilan entre $150-450 \times 10^9/L$ ⁽⁹⁾. El grado de trombocitosis no es útil para identificar la etiología, por lo debe evaluarse el contexto clínico cuidadosamente⁽¹⁰⁾. Con frecuencia se utilizan los términos de leve ($500-699 \times 10^9/L$), moderada ($700-899 \times 10^9/L$), severa ($900-999 \times 10^9/L$) y extrema ($>1000 \times 10^9/L$)⁽¹¹⁾, que resultan de utilidad para identificar pacientes con mayor riesgo de desarrollar síntomas y complicaciones. El aumento de plaquetas, independientemente de la etiología, puede asociar síntomas vasomotores (cefalea, síntomas visuales, dolor torácico atípico, eritromelalgia), trombosis y complicaciones hemorrágicas. Para el abordaje diagnóstico resulta de utilidad la siguiente clasificación⁽¹²⁾⁽⁹⁾:

- Espurias: debidas a estructuras no plaquetarias contadas por equipos automáticos, incluyendo crioglobulinemia, fragmentos citoplásmicos de células neoplásicas, bacterias y microesferocitos en quemaduras masivas. Se descartan con frotis de sangre periférica.
- Reactivas o secundarias a infecciones, inflamación, cirugías, post esplenectomía, déficit de hierro, hemólisis, hemorragias y fármacos, entre otras causas que deben ser descartadas antes de realizar estudios en busca de clonalidad.
- Primaria o autónoma: generalmente por desorden clonal con mutaciones somáticas de los genes que regulan la trombopoyesis, como neoplasias mieloproliferativas.

La trombocitosis por ATRA es un efecto raro. En 1996 Losada y colaboradores publicaron 2 casos con trombocitosis transitoria asintomática mayor a $1000 \times 10^9/L$, de una serie de 26 pacientes con LPA tratados con ATRA, de los cuales el 23% presentó recuento plaquetario entre 459 y $800 \times 10^9/L$, la mediana de presentación fue 39 días (rango 28-45 días), con normalización entre 3 y 7 días de suspendido el fármaco⁽⁸⁾.

La regulación de la producción de plaquetas es un proceso complejo, que tiene dos mecanismos principales⁽¹²⁻¹⁵⁾:

- Trombopoyetina (TPO): hormona producida principalmente en el hígado y en menores cantidades en riñón y células estromales de la MO, que se une a su receptor cMpl, un protooncogen presente en megacariocitos y plaquetas. Las concentraciones plasmáticas de TPO resultan inversamente proporcionales a la suma total de receptores Mpl. Así al aumentar las plaquetas hay mayor captación y depuración de TPO por unión a Mpl y viceversa.

- Estados inflamatorios: liberación de citoquinas, como IL-6, IL-1b, IL-4 FNT-alfa que estimulan el crecimiento de megacariocitos y la producción de plaquetas, independientemente de las señales de TPO.

Losada y colaboradores postularon el aumento de IL-6 por células estromales de MO como responsables de la trombocitosis por ATRA⁽⁸⁾. Kinjo y colaboradores estudiaron pacientes con LPA tratados con ATRA demostrando un aumento de TPO paralelo a las plaquetas en los primeros 10-20 días, lo cual podría traducirse en trombocitosis mas allá de los 30 días por la vida media larga de TPO. Los niveles de citoquinas no parecen aumentar durante el tratamiento con ATRA. ATRA regula la transcripción de TPO a través de un elemento de respuesta al ácido retinoico putativo en la región promotora del gen TPO en las células estromales de MO, que se traduce en aumento de expresión de TPO en dichas células⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Referido al tratamiento, Losada y colaboradores utilizaron interferón alfa en pacientes con trombocitosis extrema⁽⁸⁾. En nuestros casos se indicó profilaxis antitrombótica con enoxaparina, evolucionando ambos casos sin complicaciones derivadas del aumento de plaquetas, con rápida normalización luego de suspender ATRA.

En conclusión, la trombocitosis es un efecto adverso infrecuente pero esperable de tetrinoína. A pesar de asociarse a trombocitosis extrema, la rápida recuperación luego de suspendido el fármaco parece disminuir la incidencia de complicaciones y necesidad de tratamiento.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés

Bibliografía

- Hu J, Liu Y-F, Wu C-F, Xu F, Shen Z-X, Zhu Y-M et al. Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2009 Mar 3 [cited 2017 Nov 23];106(9):3342-7.
- Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* [Internet]. 2009;114(25):5126-35.
- Huang J, Sun M, Wang Z, Zhang Q, Lou J, Cai Y, et al. Induction treatments for acute promyelocytic leukemia: a network meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2017 Nov 27];7(44):71974-86.
- Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH et al. Management of acute promyelocytic leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia-Net. *Blood*. 2009;113(9):1875-91.
- Bassi SC, Rego EM. Molecular basis for the diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2012 [cited 2017 Dec 2];34(2):134-9.
- McCulloch D, Brown C, Iland H. Retinoic acid and arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia: current perspectives. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2017 [cited 2017 Nov 30];10:1585-601.
- Coombs CC, Tavakkoli M, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future. *Blood Cancer J* [Internet]. 2015 Apr 17 [cited 2017 Nov 28];5(4):e304.
- Losada R, Espinosa E, Hernandez C, Dorticos E, Hernandez P. Thrombocytosis in patients with acute promyelocytic leukaemia during all-trans retinoic acid treatment. *Br J Haematol* [Internet]. 1996;95(4):704-5.
- Harrison CN, Bareford D, Butt N, Campbell P, Conneally E, Drummond M et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol*. 2010;149(3):352-75.
- Appleby Niamh, Angelov Daniel. Mechanism of reactive thrombocytosis. *Br J Hosp Med*. 2017;78(10):558-64.
- Yadav D, Chandra J, Sharma S, Singh V. Clinico-hematological study of thrombocytosis. *Indian J Pediatr*. 2010;77:643-7.
- Bleeker JS, Hogan WJ. Thrombocytosis: diagnostic evaluation, thrombotic risk stratification, and risk-based management strategies. *Thrombosis* [Internet]. 2011 [cited 2017 Dec 10];2011:1-16.
- Kinjo K, Kizaki M, Takayama N, Michikawa N, Oda A, Okamoto S et al. Serum thrombopoietin and erythropoietin levels in patients with acute promyelocytic leukaemia during all-trans retinoic acid treatment. *Br J Haematol* [Internet]. 1999;105(2):382-7.
- Kinjo K, Miyakawa Y, Uchida H, Kitajima S, Ikeda Y, Kizaki M. All-trans retinoic acid directly up-regulates thrombopoietin transcription in human bone marrow stromal cells. *Exp Hematol*. 2004;32(1):45-51.
- Bluteau d, Lordier I, Di stefano a, Chang y, Raslova h, Debili N et al. Regulation of megakaryocyte maturation and platelet formation. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2017 Dec 11];7(s1):227-34.