

# **DIAGNOSTICO E TRATAMENTO DA LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA PML – RARA**

**Autora: Jessica Marques de Souza Cadorini**

**Academia de ciência e tecnologia São José do Rio  
Preto**

**Pós Graduação – Hematologia e Banco de sangue**

## **Resumo**

O presente trabalho tem como objetivo realizar um estudo bibliográfico abordando o tema: Diagnóstico e tratamento da leucemia promielocítica aguda ou PML – RARA.

A leucemia promielocítica aguda (LPA) corresponde de 10 a 15% das leucemias mieloides agudas (LMA). De acordo com a classificação FAB trata-se de uma leucemia LMA -M3, a translocação t(15;17) (q22; q21) que resulta na fusão dos genes PML e RARA. Trata-se de uma patologia com significativas alterações clínicas e laboratoriais.

A LPA corresponde de forma positiva ao tratamento com ácido all trans retinóico (ATRA) associado a quimioterapia e ao Trióxido de arsênico (TOA). Entretanto alguns pacientes podem desenvolver complicações graves chamadas de síndrome do ácido retinóico (SAR).

**Palavras chaves:** Leucemia, Leucemia Promielocítica aguda, Ácido Retinóico, Trióxido de Arsênico.

## **Abstract**

This paper aims to carry out a bibliographic study addressing the theme: Diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia or PML- RARE.

Acute Promyelocytic Leukemia (LPA) corresponds to 10 to 15% of acute myeloid leukemias (AML). According to the FAB classification, it is a LMA-M3 leukemia, the translocation t (15;17) (q22; q21) that results in the fusion of the PML and RARE genes. It is a pathology with significant clinical and laboratory changes.

LPA corresponds positively to treatment with all trans retinoic acid (ATRA) associated with chemotherapy and arsenic trioxide (TOA). However, some patients can develop serious complications called retinoic acid syndrome (SAR).

## **Introdução**

Na leucemia mieloide aguda está presente vários subtipos, onde a principal diferenciação está na análise morfológica e citogenética. (Naoum Flávio et al, 2015).

As leucemias são mutações de única ou múltiplas célula-tronco, essa mutação causa uma proliferação desenfreada da célula tronco afetada, essa célula por sua vez resulta formação de um clone de células leucêmicas.

As leucemias apresentam um grupo heterogêneo de neoplasia hematológicas devido a proliferação desenfreada de precursores hematopoiéticos, a presença de leucocitose acentuada no sangue periférico é uma característica das leucemias. Existem inúmeros tipos de leucemias cada uma é caracterizada por sua etiologia. (Naoum Flávio, et al, 2017).

## **Classificação FAB das leucemias mieloides agudas**

- M0 - LMA com diferenciação mínima
- M1 - LMA sem maturação

- M2 - LMA com maturação+
- M3 - Leucemia promielocítica aguda+
- M4 - Leucemia mielomonocítica aguda (M4 Eo – com eosinofilia+)
- M5 - Leucemia monoblástica aguda (M5a) ou leucemia monocítica aguda (M5b)
- M6 - Eritroleucemia
- M7 - Leucemia megacariocítica aguda

(Naoum Flávio, et al, 2017).

A leucemia promielocítica aguda é caracterizada fenotipicamente pelo acúmulo de promieloblastos na medula óssea ou sangue periférico, existem riscos de complicações trombóticas e hemorrágicas. A etiologia da LPA tem sido modificada nos últimos anos, passou de uma leucemia mieloide aguda fatal para uma das mais curáveis tipos de LMA. O progresso no prognóstico da doença está associado ao avanço em seu Tratamento. Os novos agentes terapêuticos que atuam diretamente na lesão molecular, como o ácido all -trans retinóico (ATRA) derivado da vitamina A, e o Trióxido de arsênico (ATO) que passou a ser considerado o primeiro exemplo de sucesso na terapia alvo molecular que se baseia na indução da diferenciação e apoptose. (Leal et al., 2009).

De acordo com a classificação da FAB a leucemia promielocítica aguda (LPA) ou LMA- M3 corresponde cerca de 10 a 15% dos casos de leucemia mieloides agudas. É um tipo de leucemia que apresenta células anômalas com morfologia celular característica de promielócitos anormais, núcleo excêntrico e abundante granulação citoplasmática, também é caracterizada pela presença de bastonete de AUER no citoplasma, formando feixes e denominando essas células de “Faggot Cells” (células em maços ou feixes). Os marcadores de superfície da LPA tem um padrão distinto se comparado a outras LMAs. Os Mielomonocíticos (CD13, CD15 e CD33) apresentam uma alta expressão de antígenos e ausência de expressão do antígeno monocíticos (CD14, inclui My4,

Leu M3 e Mo2) e HLA -DR. (Leal et al., 2009).

A LPA está associada a translocação cromossômicas que envolvem o locus gênico do receptor do ácido retinóico (RARA) que está localizado no braço longo do cromossomo 17. Na maioria dos casos a LPA está associada a t(15;17) o que causa a fusão entre os genes RARA e leucemia promielocítica (PML) onde cria o gene híbrido PML -RARA.

Difícilmente o gene RARA encontra -se fundido aos genes promielocíticos. A LPA acompanha o quadro de coagulação intracelular disseminada (CIDV), pela resposta ao tratamento ATRA que induz a diferenciação mieloide terminal das células leucêmicas, associado a agentes antracíclicoso tratamento com ATRA apresenta taxas de remissão completa da doença chegando a 90% da sobrevida livre.(Santos et al., 2004).

As alterações genéticas mais comuns encontradas na LPA em 98% dos casos, é a translocação recíproca e balanceada entre os cromossomos 15 e 17, que envolvem os genes da PML localizado no braço longo do cromossomo 15. E o gene RARA (receptor alfa do ácido retinóico) fica localizado no braço longo do cromossomo 17, onde origina-se os genes e oncoproteínas quiméricas. O gene RARA por sua vez codifica um fator de transcrição. O receptor chamado ácido transretinóico alfa, esse gene é encontrado pela proteína RARA que controla a transcrição de genes que são importantes para a manutenção dos leucócitos. (Marina & Santana, 2019).

A translocação cromossômicas t (15;17) (q24;21) que envolvem os genes PML e RARA em 17q21 e 15;24 respectivamente resulta no transcrito de fusão PML – RARA que codifica para a oncoproteína na base da patogênese da LPA. (Albano et al., 2015).

## **Objetivo**

O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão bibliográfica, abordando o tema Diagnóstico e tratamento da Leucemia Promielocítica Aguda PML – RARA, discutindo sobre os métodos de diagnóstico e tratamento.

## **Manifestação Clínica**

Os principais sintomas clínicos que podem levar a suspeita de LPA são geralmente parecidos com os sintomas apresentados nas leucemias mieloides agudas. Apresenta palidez cutâneo – mucosa, fadiga, cansaço fácil e dispneia. Pode haver ainda presença de uma síndrome hemorrágica associada a petéquias e epistaxe. A febre também é um sinal devido a infecções recorrentes. Ocorre também infiltrações em órgãos e tecidos o que leva os pacientes a sentirem dores ósseas, linfadenopatia, hepatomegalia e esplenomegalia. (Marina & Santana, 2019).

O diagnóstico é realizado através do mielograma e citoquímica, a oncretização dos diagnóstico promielóide se inicia com a identificação de promielócitos, segundo a classificação FAB, a presença de Blastos M3 apresentam uma reação citoquímica para mieloperoxidase fortemente positiva. (Prevedello, 2008).

## **Diagnostico Laboratorial**

O hemograma geralmente caracterizado por pancitopenia, em casos de leucocitose origina – se uma leucocitose discreta. São encontrados blastos com morfologia de promielócitos, assim como anemia microangiopática (esquizócitos), podem ser observados na lâmina de sangue periférico. No mielograma pode – se observar infiltração maciça de promielócitos neoplásicos que se coram fortemente a reação de mieloperoxidase e Sudan Black. Existe dois subtipos morfológicos que podem ocorrer: o padrão hipergranular (subtipo FAB M3 clássico) e o microgranular (subtipo FAB M3 hipogranular variante). A forma clássica é caracterizada pela presença de promielócitos anormais com granulação azulofílica abundante núcleo irregular e presença de bastonete de Auer, que se organizam em forma de feixes formando as células *Faggot*. Na variante hipogranular geralmente está associado a leucocitose é observado uma grande quantidade de blastos com núcleo bilobulados e reniformes com discreta granulação citoplasmática. (Jácomo et al., 2008).

A citogenética tem sido utilizada o diagnóstico morfológico da LPA. Embora a t(15,17) não seja encontrada em outros tipos de leucemia, pode ocorrer resultados “falso-negativos” decorrentes da análise de células que não pertencem ao clone neoplásico a dificuldade de visualização e translocação ou até mesmo a existência de rearranjos crípticos que mascaram a translocação. A tecnologia de ácidos nucléicos como PCR e FISH tem revolucionado o campo de doenças genética e oncológicas devido a grande sensibilidade para diagnóstico e monitoramento das doenças. A técnica de FISH permite a visualização de sequencias específicas de ácidos nucléicos nos casos de PML e RARA em cromossomos metafásicos ou núcleos interfásicos. Essa técnica pode ser utilizada para determinação da origem clonal das leucemias, monitoramento da eficácia do tratamento, detectar presença de doenças residual mínima seguindo o tratamento, identificar recaída da doença e detectar anomalias cromossômicas numéricas como amplificação ou deleção de genes. (Sagrillo et al., 2005).

## **Tratamento**

O tratamento consiste em um combinado de antraciclínas, todo Ácido trans retinóico (ATRA), mais recentemente tem sido utilizado derivados de arsênio, como o Trióxido de Arsênio (TOA), é altamente eficaz levando a remissão a longo prazo na maioria dos pacientes com LPA. Entretanto a persistência de células leucêmicas resistente após o tratamento é responsável pela recidiva em 10 a 15% dos casos. (Albano et al, 2015).

A LPA requer um tratamento específico em comparação aos outros tipos de LMA, sabe-se que tem um grande risco de morte por hemorragia, também há um grande risco de recaída associada a uma baixa taxa de sobrevida se pacientes com a doença não tratada com ATRA (Ácido transretinóico) em combinação com a quimioterapia. Os portadores de LPA que são tratados com ATRA são pacientes que apresentam o gene quimera PML – RARA.

(Antuña et al., 2000).

<b>Translocação</b>	<b>oncogênese</b>	<b>Resposta ao ATRA</b>
t(15;17)(q22;q21)	PML – RARA	Responde
t(11;17)(q23;21)	PLZF – RARA	Resistente
t(11;17)(q13;q21)	NuMA – RARA	Responde?
T(5;17)(q32;21)	NPM – RARA	Responde?

(Antuña et al., 2000).

O Trióxido de Arsênico (TOA) tem demonstrado sua eficácia no tratamento da leucemia promielocítica aguda, tanto na fase inicial da doença quanto em pacientes que apresentam recaída. Pacientes de LPA que apresentam recaída da doença são tratados com TOA e pode apresentar remissão de 80 a 90% dos casos. Tanto o ATRA quanto TOA são indutores de maturação celular que degradam a proteína de fusão PML-RARa, mas a TOA também mostra uma importante atividade a nível celular que através dos seus mecanismos influenciam nas vias de tradução e sinais, produz um grande número de sinais celulares que causam apoptose da célula e inibe o crescimento celular e inibição da angiogênese. O TOA tem papel importante na erradicação completa das células causadoras de leucemia promielocítica aguda, ação que não está em conformidade com a ATRA 15,17. (Padrón et al., 2014).

### **Síndrome do Ácido Retinóico (SAR)**

Pacientes tratados com ATRA apresentam uma boa resposta ao tratamento, com altas taxas de remissão da doença que podem chegar a 90% de sobrevida

livre. Entretanto o tratamento com ATRA não é isento a complicações, existem uma porcentagem estimada que entre 6% a 27% dos pacientes tratados com ATRA desenvolvem a síndrome do ácido retinóico (SAR), a síndrome é caracterizada pelo aparecimento de febre inexplicada, ganho de peso, edema generalizado, insuficiência respiratória aguda, derrame pleural ou pericárdico, hipotensão arterial e insuficiência renal. Os sintomas surgem no início do tratamento entre o 1° e 22° dia de indução do ATRA geralmente se associa ao aumento de leucócitos no sangue periférico. (Santos et al, 2004).

Histopatologicamente é caracterizado pela infiltração de promielócitos em vários órgãos como fígado, pulmão, rim, etc.; a qual torna – se maciços a nível pulmonar com edema, hemorragia, exsudatos fibrosos íntra – alveolares que são característica da síndrome de insuficiência respiratória aguda. O diagnostico diferencial está associado sepse devido a maioria desses pacientes serem imunodeprimidos pelo efeito da doença e da quimioterapia. Ao apresentar a síndrome SARS o tratamento com o ATRA deve ser interrompido e medidas de apoio devem ser tomadas como uso de Esteroides. A maioria dos relatórios recomendam a suspensão porem existem autores descrevem que o uso do ATRA não necessariamente precisa ser suspenso e que essa medida deverá ser avaliada através da gravidade da doença e o tempo de início dos esteróides, se a SARS for diagnosticada no inicio e a resposta inflamatória sistêmica e o envolvimento orgânico responde aos esteroides pode continuar o tratamento com o ATRA. (Carrillo-Esper et al, 2004).

## **Discussão**

A leucemia promielocítica aguada passou de uma doença fatal para uma das mais curáveis atualmente, é uma leucemia cujo o tratamento é eficaz em 90% dos casos. Alguns casos podem desenvolver a síndrome de SARS é uma síndrome grave que acomete pacientes tratados como ácido retinóico (ATRA), o diagnóstico precoce da síndrome pode auxiliar na indução de outros medicamentos esteróides para reversão do quadro, e iniciar o tratamento com outro medicamento o TOA.



## Referencias

Naoum Flávio. Hematologia laboratorial: leucócitos. 3rd rev. ed. academia de ciência e tecnologia ; 2015. 144 p.

Naoum Flávio, et al. Doenças que alteram os exames laboratoriais. 2nd ed. e atual. academia de ciência e tecnologia: atheneu; 2017. 232 p. 2 vol.

Albano, F., Zagaria, A., Anelli, L., Coccaro, N., Tota, G., Brunetti, C., Minervini, C. F., Impera, L., Minervini, A., Cellamare, A., Orsini, P., Cumbo, C., Casieri, P., & Specchia, G. (2015). Absolute quantification of the pretreatment PML-RARA transcript defines the relapse risk in acute promyelocytic leukemia. *Oncotarget*, 6(15), 13269–13277. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3773>.

Antuña, G. M., Gutiérrez, N. C., Fernández, A. M., Martínez, E. E., Balea, E. D., Otero, A. G., Uría, J. C., Ramos, O. F., & Ramírez, P. H. (2000). Diagnóstico molecular de la leucemia aguda promielocítica: Resultados preliminares. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 16(2), 125–131.

Carrillo-Esper, R., Carvajal-Ramos, R., Contreras-Domínguez, V., Hernández-Aguilar, C., Romano-Estrada, L., & Melo-Martínez, C. (2004). Síndrome del ácido transretinoico. Reporte de un y revisión de la literatura. *Gaceta Médica de Mexico*, 140(5), 547–552.

Jácomo, R. H., Figueiredo-Pontes, L. L. de, & Rego, E. M. (2008). Do paradigma molecular ao impacto no prognóstico: uma visão da leucemia promielocítica aguda. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 54(1), 82–89. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302008000100026>.

Leal, A. M., Kumeda, C. A., & Velloso, E. D. R. P. (2009). Características genéticas da leucemia promielocítica aguda de novo TT - Genetics characteristics of de novo acute promyelocytic leukemia. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*, 31(6). [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842009000600015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000600015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt).

Marina, A., & Santana, D. E. O. (2019). *Anabelle Marina De Oliveira Santana Leucemia Promielocítica Aguda : Do Diagnóstico*.

Padrón, C. H., Balea, E. D., García, S. M., Veitía, A. M., Otero, A. G., Izquierdo, L. C., Estrada, E. E., Pita, A. M. S., Vigil, A. M. A., & Ramírez, P. H. (2014). Leucemia promielocítica de reciente diagnóstico. Tratamiento con trióxido de arsénico de producción nacional (Arsenin®). *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 30(4), 346–359.

Prevedello, C. P. (2008). *Leucemia promielocítica aguda*. 39–50.

Sagrillo, M. R., Cardoso, S. H., Silva, L. R. J., Graça, C. H. N., Ferreira, E., Hamerschlag, N., Guerra, J. C. C., Bacal, N. S., Andrade, J. A. D., & Borovik, C. L. (2005). Leucemia promielocítica aguda: caracterização de alterações cromossômicas por citogenética tradicional e molecular (FISH). *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 27(2), 94–101. <https://doi.org/10.1590/s1516-84842005000200008>.

Santos, F. L. S., Dore, A. I., Lima, A. S. G., Garcia, A. B., Zago, M. A., Rizzatti, E. G., Elias Jr, J., Falcão, R. P., & Rego, E. M. (2004). Características hematológicas e perfil de expressão de antígenos mielóides de pacientes com leucemia promielocítica aguda: análise de fatores prognósticos para o desenvolvimento da síndrome do ácido retinóico. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 50(3), 286–292. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302004000300036>.