

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
PÓS GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA CLÍNICA E LABORATORIAL

FRANCIELLY GERONIMO

**DISTURBIOS DA COAGULAÇÃO NA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA:
REVISÃO DE LITERATURA**

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP

2022

FRANCIELLY GERONIMO

**DISTURBIOS DA COAGULAÇÃO NA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso da Pós
Graduação “*Latu-Sensu*” em Hematologia
Clínica e Laboratorial, pela Academia de Ciência
e Tecnologia - São José do Rio Preto – SP.

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP

2022

DISTURBIOS DA COAGULAÇÃO NA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: REVISÃO DE LITERATURA

Resumo

Na leucemia promielocítica aguda é frequente a presença de eventos hemostáticos e fibrinolíticos variados, sendo comum a presença de desordens hemorrágicas e trombóticas. Achados laboratoriais evidenciam sinais de ativação da coagulação, através da elevação do complexo trombina-antitrombina, o fibrinogênio A e o fragmento 1+ 2 da protrombina. Apresentam também, sinais de consumo dos fatores de coagulação, depleção de plaquetas por produção ineficiente da medula óssea e consumo periférico. Acredita-se que a hiperfibrinólise primária seja a responsável pelo mecanismo mais importante por trás da coagulopatia associada à LPA. Os promielócitos são responsáveis pela patogênese da disfunção hemostática, estão envolvidos no aumento da expressão do fator tissular e o procoagulante cancerígeno. Destacam-se outros mecanismos envolvidos nas desordens de coagulação, sendo a indução por proteases e citocinas. O diagnóstico da CIVD envolve a determinação dos parâmetros de coagulação, sendo o tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcialmente ativada, o consumo produtos de degradação da fibrina, D-dímero. Fibrinogênio, hemograma com avaliação da morfologia das plaquetas e eritrócitos em extensão sanguínea para avaliação da fragmentação das hemácias. Com isso, verificamos a importância da padronização dos critérios diagnósticos para a determinação dos fatores de riscos, a fim de permitir um melhor manejo preventivo e terapêutico ao paciente.

Palavras-chave: leucemia promielocítica aguda; distúrbios da coagulação; coagulação intravascular disseminada.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	05
	1.1 Manifestações dos distúrbios de coagulação.....	05
	1.2 Patogênese dos distúrbios de coagulação.....	06
	1.3 Diagnóstico laboratorial.....	08
2	DISCUSSÃO.....	09
3.	CONCLUSÃO.....	10
4.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	11

DISTURBIOS DA COAGULAÇÃO NA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: REVISÃO DA LITERATURA

1. INTRODUÇÃO

A leucemia promielocítica aguda (LPA) compõe aproximadamente 10% dos casos de leucemia mieloide aguda (LMA), é caracterizada pela translocação cromossômica t(15;17) (q22;q21), resultante da fusão dos genes PML e RARa [1,2].

As características clínicas, moleculares e morfológicas são os fatores que distinguem a leucemia promielocítica aguda das demais formas de leucemia mieloide aguda (LMA) [3]. A fadiga, fraqueza, dispneia febre, tendência a infecções e sangramentos são sinais e sintomas típicos das leucemias agudas [4].

1.1 Manifestações dos distúrbios de coagulação

Os pacientes com LPA apresentam eventos hemostáticos e fibrinolíticos variados, sendo comum a presença de hemorragias devido ao mecanismo de fibrinólise, no entanto, distúrbios trombóticos também podem ocorrer [1,5]. A presença da coagulação intravascular disseminada ou coagulopatia de consumo (CIVD) é frequente em pacientes com leucemia aguda, é considerado um indicador de mau prognóstico especialmente nos casos de leucemia promielocítica aguda (LPA) [1,5].

A CIVD é um distúrbio caracterizado por fenômenos hemorrágicos e trombóticos. Envolve a ativação sistêmica do sistema de coagulação, resultando no consumo dos fatores de coagulação, ocorrendo sangramentos múltiplos e incontroláveis devido à incoagulabilidade do sangue e diátese hemorrágica, além da disfunção de múltiplos órgãos pelo comprometimento no suprimento sanguíneo dos órgãos em função da presença de microtrombos presentes na circulação [6,7]. Estima-se que 41% das mortes precoce estejam associadas aos eventos hemorrágicos, sendo a hemorragia intracraniana e pulmonar as causas mais incidentes, seguido da hemorragia gastrointestinal e equimoses generalizadas [1,3]. Está associado à uma variedade de condições clínicas como infecções virais ou bacterianas, sepse, traumas, doenças hepáticas, complicações obstétricas, reações imunológicas, tumores sólidos, neoplasias hematológicas [8].

Manifesta-se de forma aguda (descompensada) ou crônica (compensada) podendo ser subclínica [9]. A CIVD aguda predomina a hiperfibrinólise, que contribui para o desenvolvimento das hemorragias intensas e prolongadas [10]. Caracteriza-se pela formação de microtrombos de fibrina de forma generalizada, com consumo de plaquetas e dos fatores de coagulação devido ao consumo dos elementos da coagulação. Geralmente ocorre em casos de leucemia promielocítica aguda, complicações obstétricas e aneurismas da aorta. Na CIVD crônica há o predomínio da hipercoagulação ou hipofibrinólise, observado nas infecções e sepsis, destaca-se as trombozes disseminadas e a tromboflebite migratória [11].

1.2 Patogênese dos distúrbios de coagulação

O perfil de coagulação relacionada a LPA é um processo complexo e permanece incerto em vários aspectos [12]. Alguns achados laboratoriais evidenciam sinais de ativação da coagulação, por meio dos níveis elevados dos marcadores plasmáticos, como o complexo trombina-antitrombina (TAT), o fibrinogênio A (FPA) e o fragmento 1+ 2 da protrombina (F1+2) [2]. Apresentam também, sinais de consumo dos fatores de coagulação, depleção de plaquetas por produção ineficiente da medula óssea e consumo periférico [3,13].

Acredita-se que a hiperfibrinólise primária seja a responsável pelo mecanismo mais importante por trás da coagulopatia associada à LPA [12]. As alterações no sistema fibrinolítico ocorrem devido a diminuição de PAI-1 e pelo consumo de alfa-2-anti-plasmina, pelo aumento de ativadores do plasminogênio do tipo tissular (tPA), ativador de plasminogênio do tipo uroquinase (uPA) e plasmina. Na CIVD, a formação e deposição de fibrina na microvasculatura pode acarretar na oclusão vascular de forma disseminada, tendo como resposta o aumento da atividade fibrinolítica, enquanto na LPA, considera-se que a coagulopatia é única dentre as leucemias, devido a presença de mecanismos adicionais responsáveis por contribuir na hiperfibrinólise, como a elevação da expressão do receptor para plasminogênio e tPA, denominada anexina A2, encontrada em promielócitos da LPA (Figura 1). A expressão de uPA também ocorre a partir destas células. O inibidor fibrinolítico ativável pela trombina (TAFI) tem sua atividade reduzida devido à inativação pela ação da plasmina diante da presença do complexo trombina-trombomodulina [3,13].

Os promielócitos na LPA são responsáveis pela patogênese da disfunção hemostática, estão envolvidos no aumento da expressão de dois procoagulantes, sendo o fator tissular ou

fator tecidual (TF) e o procoagulante cancerígeno (PC). O FT é um receptor de membrana para o fator VII, formando um complexo que ativa principal procoagulante, o fator X, dando início à ativação do processo de coagulação. Enquanto isso, o procoagulante PC ativa o fator X diretamente. O TF é aumentado durante a apoptose dos promielócitos devido à exteriorização dos fosfolipídios presentes na membrana celular, estas células são mais trombogênicas quando comparadas às células normais, sendo assim, durante a apoptose o processo de hipercoagulabilidade estará acentuado, episódio que ocorre durante o tratamento quimioterápico ou com trióxido de arsênio (ATO). A disfunção hemostática é revertida com o início do tratamento com ácido all-trans retinóico (ATRA) e ATO, havendo diminuição das hemorragias em 5 a 7 dias, e diminuição dos efeitos fibrinolíticos e de da ativação da coagulação [3].

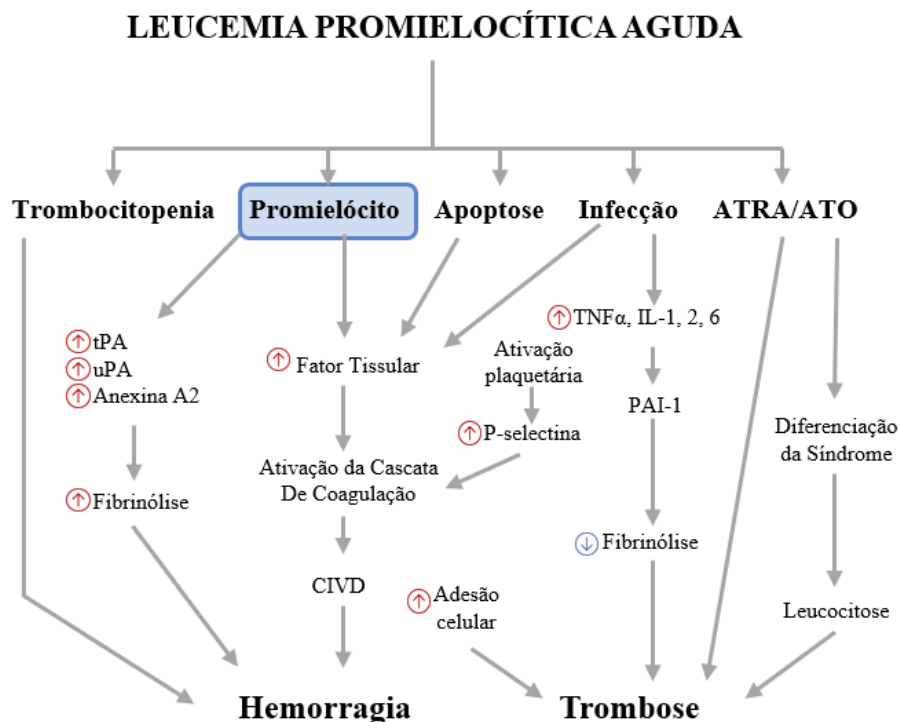


Figura 1: Mecanismos envolvidos nos distúrbios da coagulação na leucemia promielocítica aguda. Fonte: Adaptado de Kwaan (2014).

Destacam-se outros mecanismos envolvidos nas desordens de coagulação, sendo a indução por proteases e citocinas liberadas a partir das células da LPA. As citocinas envolvidas são o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) auxilia na redução da trombomodulina nas células endoteliais, elevando a interleucina 6 (IL-6), esta, é responsável pela geração de trombina por ação reguladora da expressão de FT, e também a interleucina 1 (IL-1) que é um agonista

importante da expressão de fator tissular. A resposta inflamatória sistêmica é ativada nos casos de infecções e lesão endotelial. A reação inflamatória, mediada por citocinas, contribui na ativação sistêmica da coagulação, ocorre o aumento da expressão do FT resultando na adesão e agregação plaquetária [13]. Alguns estudos relatam que a enzima elastase, uma serina-protease, pode estar envolvida na degradação do fibrinogênio e de fatores de coagulação, consequentemente sendo um dos fatores responsáveis pelo sangramento [14].

1.3 Diagnóstico laboratorial

Foi proposto pela International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) a padronização para a definição da CIVD, quanto aos aspectos clínicos e laboratoriais através de um sistema de escore, sendo necessário o cálculo diário para o monitoramento da gravidade e evolução clínica [15]. No entanto, publicações recentes avaliando o desempenho da Chinese DIC Diagnostic Scoring System (CDSS) e o ISTH no diagnóstico da CIVD, revelam que a edição de 2017 tem demonstrado maior sensibilidade para a CDSS comparado ao sistema de escore do ISTH, quanto à especificidade, também obteve melhor desempenho em relação à Japanese Ministry of Health and Welfare (JMHW) [16]. Apesar disso, o sistema de escore ISTH continua sendo o mais utilizado e validado [17].

O diagnóstico da CIVD envolve a determinação dos parâmetros de coagulação, sendo o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPa) prolongados; o consumo dos fatores de coagulação é notado pelo aumento dos produtos de degradação da fibrina e do D-dímero juntamente com o fibrinogênio apresentando níveis diminuídos; hemograma com avaliação da morfologia das plaquetas e contagem geralmente diminuída, apresentando trombocitopenia; morfologia dos eritrócitos em extensão sanguínea para avaliação da fragmentação das hemácias (esquizócitos ou esquistócitos), indicativo de trombose microvascular na suspeita da CIVD; a presença de leucocitose pode auxiliar no diagnóstico da causa subjacente [5,18,19].

Existem particularidades quanto às alterações da meia-vida plaquetária, níveis plasmáticos de proteína C, antitrombina e consumo do inibidor de fibrinólise ativado pela trombina (TAFI) na CIVD, enquanto nos casos de LPA, tais parâmetros encontram-se dentro da normalidade [20].

Embora não apresentem valor diagnóstico, tanto isoladamente quanto em combinação, na LPA os níveis de proteína C, proteína S e antitrombina III encontram-se diminuídos, ao contrário da CIVD secundária à sepse [21].

2. DISCUSSÃO

A LPA apresenta um perfil hemostático alterado exclusivo, tais alterações podem assemelhar-se à CIVD secundária à outras patologias, mas com uma análise detalhada, há divergências notáveis entre ambas [3]. Na CIVD há a ativação da resposta secundária à coagulação intravascular, enquanto na LPA ocorre a hiperfibrinólise mediante ação de fatores adicionais[3]. Outra razão que torna a LPA diferente, seria nos casos de trombocitopenia nas leucemias, onde há interferência da proliferação celular devido à infiltração da medula óssea por células leucêmicas, enquanto na LPA essa condição ocorre devido produção ineficiente da medula óssea e consumo periférico [21].

No estudo de Okajima, Sakamoto e Uchiba (2000) foram avaliados 204 pacientes que obtiveram confirmação do diagnóstico para CIVD. Os pacientes portadores de neoplasias hematológicas foram 26 (12,7%), sendo que 50% destes, apresentaram episódios de sangramento; a hiperfibrinólise foi encontrada em 34,6% desses pacientes, no entanto, a frequência de sangramento foi maior nos pacientes que apresentaram hiperfibrinólise, quando comparados aos que não apresentaram fibrinólise. Os níveis plasmáticos do complexo trombina-antitrombina (TAT) e os produtos de degradação da fibrina (PDFs) apresentaram elevação em todos os grupos de pacientes com CIVD, independente da causa de base, enquanto os níveis da plasmina-antiplasmina (complexo PAP) apresentaram resultados significativamente elevados em pacientes com neoplasias hematológicas e complicações obstétricas quando comparados aos pacientes com infecção. A disfunção em múltiplos órgãos também foi observada em casos de neoplasias hematológicas [10].

Quanto ao diagnóstico laboratorial dessa coagulopatia de consumo, podemos observar que em um estudo avaliando 149 pacientes com diagnóstico recente de leucemia aguda, 26 apresentaram diagnóstico conforme os critérios da ISTH para CIVD, onde predominou-se casos de leucemia mieloide aguda com t(15;17) (q24;q21), PML-RARa, leucemia promielocítica aguda (LPA). No total, 18 pacientes foram diagnosticados como LPA, a partir de parâmetros como elevadas concentrações de D-Dímero $\geq 19.000\text{ng/mL}$ FEU, apresentando 96% de

sensibilidade e 92% de especificidade. Na análise morfológica da série eritrocitária, a presença de esquizócitos no esfregaço de sangue periférico apresentou 36% de sensibilidade e 89% de especificidade, não sendo um bom indicador na predição de CIVD. Deste modo, demonstrou-se que a presença de esquizócitos não apresentam sensibilidade e especificidade significativas para o diagnóstico da CIVD, enquanto concentrações elevadas de D-dímero podem ser relevantes na triagem para diagnóstico destes pacientes [5].

As complicações pelos eventos trombóticos e hemorrágicos desencadeados por essas desordens, são as principais responsáveis pelas mortes precoces [13]. Além de ter um mau prognóstico, a taxa de mortalidade pode variar de 31% a 86% [16]. A avaliação clínica junto aos resultados laboratoriais são importantes na identificação desse distúrbio de coagulação [19].

3. CONCLUSÃO

Os estudos demonstram que as complicações hemorrágicas continuam a ser a principal causa das mortes precoces na LPA, entretanto, as manifestações trombóticas também continuam relevantes. Além disso, o estudo evidenciou a eficiência de parâmetros estatisticamente significantes, visto que, quando analisados em conjunto com a clínica, apresentam relevância considerável no auxílio da identificação desta condição clínica, no entanto, não existe até então um “padrão ouro” para o diagnóstico precoce dos distúrbios da coagulação na LPA. Com isso, concluímos que ainda há a necessidade da busca pela padronização dos critérios diagnósticos para a determinação dos fatores de riscos, a fim de permitir um melhor manejo preventivo e terapêutico ao paciente.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ikezoe T. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin. *International Journal of Hematology*. 2014;100:27–37.
2. Vallier L, Cointe S, Lacroix R, Bonifay A, Judicone C, Dignat-George F, et al. Microparticles and Fibrinolysis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2016;43:129–34.
3. Kwaan H. The Unique Hemostatic Dysfunction in Acute Promyelocytic Leukemia. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2014;40:332–6.
4. Tøstesen M, Østergård LSG, Kjeldsen E, Stentoft J, Nørgaard JM. Acute promyelocytic leukaemia. *Ugeskr Laeger*. 2018;180.
5. Shahmarvand N, Oak JS, Cascio MJ, Alcasid M, Goodman E, Medeiros BC, et al. A study of disseminated intravascular coagulation in acute leukemia reveals markedly elevated D-dimer levels are a sensitive indicator of acute promyelocytic leukemia. *Int J Lab Hematol*. 2017;39:375–83.
6. Levi M, van der Poll T. A Short Contemporary History of Disseminated Intravascular Coagulation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2014;40:874–80.
7. Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2018;40:15–20.
8. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, Walborn A, Patel P, Fareed J, et al. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24:8S-28S.
9. Adelborg K, Larsen JB, Hvas A. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *British Journal of Haematology*. 2021;192:803–18.
10. Okajima K, Sakamoto Y, Uchiba M. Heterogeneity in the incidence and clinical manifestations of disseminated intravascular coagulation: A study of 204 cases. *American Journal of Hematology*. 2000;65:215–22.
11. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *Journal of Intensive Care*. 2014;2:15.
12. Zhao H, Sun J, Yan L, Jin B, Hou W, Cao F, et al. Tissue factor-bearing microparticles are a link between acute promyelocytic leukemia cells and coagulation activation: a human subject study. *Annals of Hematology*. 2021;100:1473–83.
13. Kwaan HC, Cull EH. The coagulopathy in acute promyelocytic leukaemia – What have we learned in the past twenty years. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2014;27:11–8.
14. Stein E, McMahan B, Kwaan H, Altman JK, Frankfurt O, Tallman MS. The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2009;22:153–63.

15. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86:1327–30.
16. Huang YT, Liu XF, Fu RF, Chen YF, Liu W, Xue F, et al. [Clinical evaluation of Chinese disseminated intravascular coagulation scoring system (version 2017) in patients with acute promyelocytic leukemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2018;39:480–4.
17. Touaoussa A, el Youssi H, el Hassani I, Hanouf D, el Bergui I, Zoulati G, et al. Disseminated intravascular coagulation: clinical and biological diagnosis. *Ann Biol Clin (Paris).* 2015;73:657–63.
18. Nur S, Anwar M, Saleem M, Ahmad PA. Disseminated intravascular coagulation in acute leukaemias at first diagnosis. *European Journal of Haematology.* 1995;55:78–82.
19. Hunt BJ. Bleeding and Coagulopathies in Critical Care. *New England Journal of Medicine.* 2014;370:847–59.
20. Jacomo RH, Rego EM. Coagulation abnormalities in acute promyelocytic leukemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* 2009;31.
21. David S, Mathews V. Mechanisms and management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Thrombosis Research.* 2018;164:S82–8.