

ACADEMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
PÓS GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA E BANCO DE SANGUE

AMANDA ROPELATO SILVA CARDOSO

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA ASSOCIADA A COAGULAÇÃO
INTRAVASCULAR DISSEMINADA

Acute promyelocytic leukemia associated with disseminated intravascular coagulation

São José do Rio Preto/ SP

DEZEMBRO 2022

RESUMO

São diversas os tipos de leucemias, mas poucas apresentam estado súbito como a LPA devido sua alta associação com distúrbios da coagulação. Seus aspectos e características se desenvolvem de forma peculiar, sendo de extrema importância seu rápido e preciso diagnóstico, apresentamos uma revisão literária que evidencia sua etiologia e a forma que seu tratamento ocorre, principalmente quando associada a coagulação vascular disseminada.

Palavras-Chave: Leucemia promielocítica aguda; coagulação intravascular disseminada; ATRA; coagulopatias; PML-RARA.

ABSTRACT

There are several types of leukemia, but few present a sudden state like APL due to its high association with coagulation disorders. Its aspects and characteristics develop in a peculiar way, being extremely important its fast and accurate diagnosis, we present a literary review that shows its etiology and the way its treatment occurs, mainly when associated with disseminated vascular coagulation.

Key words: Acute promyelocytic leukemia; disseminated intravascular coagulation; ATRA; coagulopathies; PML-RARA.

INTRODUÇÃO

Devido a principal complicação da LPA ser sua alta relação com distúrbios de coagulação já se tem conhecimento que é de extrema importância um rápido diagnóstico, antes se tratava de uma patologia com alta taxa de mortalidade devido seu tratamento ser realizado com outros quimioterápicos, porém a partir da utilização do ATRA associado a outros fármacos foi possível reduzir de forma bastante significativa essa taxa.

A patologia apresenta aspectos únicos que nos direcionam para sua suspeita, sua análise morfológica laboratorial quando realizada corretamente já nos apresentam suspeitas suficientes para uma urgente sinalização médica, sua análise citogenética é fundamental para direcionar o tratamento e acompanhar em casos de recidivas. É importante ressaltar que a coagulação intravascular disseminada, é sempre uma patologia secundária e que o tratamento deve ser direcionado a causa raiz.

Existem diversos tipos de doenças hematológicas, entre elas temos as leucemias que são em sua maioria, resultados de mutações causadas em uma célula-tronco o que acarretam em expressões gênicas, sejam elas únicas ou múltiplas desencadeando um oncogene. A leucemia promielocítica aguda (LPA) embora considerada um subtipo da classe de leucemias mielóides agudas, sua etiologia, seu desenvolvimento e tratamento tem um comportamento único e peculiar, devido diversos fatores mas principalmente sua associação e o desencadeamento de coagulopatias que levam sua evolução clínica, se não diagnosticado precocemente, ao estado súbito e possivelmente fatal. (NAOUM, 2022)

A LPA é uma patologia que tem como uma de suas características laboratoriais a proliferação de promielócitos anômalos que está associada a uma translocação genética dos cromossomos (t12,17) que fundem o gene PML (relacionado a proliferação clonal e a resistência apoptótica celular) com o gene RARA (expresso em grande parte das células hematopoiéticas) e que devido sua mutação impede a diferenciação celular a partir dos promielócios, bloqueando sua maturação neste estágio e ocasionando na oncoproteína PML-RARA. (CASTRO, 2018)

Esse tipo de translocação é a que ocorre na maioria dos casos, porém é de suma importância o mapeamento genético para designar o tipo de tratamento mais adequado, já que podem ocorrer outros subtipos de translocações associadas ao gene RARA e é importante essa análise para acompanhar a resposta ao tratamento mais comumente utilizado que está principalmente associado ao fármaco ácido retinóico *all-trans* (ATRA). (CASTRO, 2018)

Apesar de ser característico sua alta proliferação, geralmente os pacientes que possuem a patologia apresentam pancitopenia devido grande parte desse aumento estar restrito apenas

na medula óssea, sendo pouco extravasada para o sangue periférico. São registradas dois tipos de variantes, a LPA microgranular (onde seus grânulos não são visíveis pela microscopia óptica) e a hipergranular onde são observados em sangue periférico, porém é indispensável para o diagnóstico a análise de medula óssea. (NAOUM, 2022)

Se trata de uma patologia aguda relativamente rara onde representam cerca de 5 – 10% das leucemias mielóides, afeta em sua maioria adultos e não se diferencia por gênero ou região. Cerca de 80% dos casos dos pacientes com LPA apresentam associação com a coagulação vascular disseminada (CIVD) que é a maior causa de sua alta taxa de mortalidade, mas quando comparado ao grupo das leucemias, a LPA é a que possui melhor prognóstico quando diagnosticadas de forma súbita pois seus protocolos de tratamentos alcançam boas taxas de remissão da doença. (JACOMO, 2009)

A CIVD é um fenômeno que está sempre associado com outra patologia, ou seja, não é de etiologia primária. Neste caso, em junção com a LPA a CIVD é desencadeada devido os grânulos que estão presentes no citoplasma dos promielócitos anômalos serem abundantes em citocinas inflamatórias (como por exemplo a interleucina 1) que regulam de forma negativa a atividade anticoagulante do endotélio e estimulam o processo de ativação do sistema de coagulação e em conjunto o sistema fibrinolítico causam um alto consumo de fatores de coagulação pelos trombos formados em tecido circulatório. Esse quadro ao longo do tempo pode causar hipóxia tecidual e produzir sangramento maciço, já que o fígado não consegue compensar a produção dos fatores de coagulação que foram utilizados. (LÓPEZ *et al.*, 2002)

Em aspectos clínicos, geralmente os pacientes apresentam febre, fadiga, falta de apetite e perda de peso e quando associados ao CIVD podem apresentar hemorragias nas mucosas,

região pulmonar e intracranianas, desenvolvendo trombos em raros os casos. Em sua apresentação laboratorial, são visualizados microscopicamente em sangue periférico a presença de promielócitos anômalos, com granulação grosseira e evidente em seu citoplasma e com núcleo bilobado, sendo comum observar células com a presença de bastonetes de Auer, sendo essa a forma de apresentação hipergranular. Já em sua forma hipogranular ou microgranular seus grânulos citoplasmáticos não são visualizados em microscopia óptica e a presença de bastões de Auer é incomum. (CASTRO, 2018)

Apesar de suas características morfológicas serem altamente sugestivas da LPA é indispensável o uso de técnicas mais específicas, como a citometria de fluxo que geralmente expressão os marcadores mielóides CD33, CD13 e CD117 nos blastos analisados e negatividade ou baixa expressividade de CD34 e HLA-DR. Diferente dos promielócitos normais as células anômalas não apresentam expressividade dos marcadores CD11b e CD15 que indicam maturidade mielóides, e são também de suma importância as análises citogenéticas para verificação das mutações genéticas. (CASTRO, 2018)

Devido a associação de CIVD também é possível registrar o alongamento dos fatores de coagulação sendo eles tempo de pró trombina e tempo de tromboplastina parcial ativada, aumento dos valores de dímero D e prolongamento no tempo de trombina. Apresentam também a diminuição de plaquetas e hemoglobina caracterizando na pancitopenia, já que os números de leucócitos também estão reduzidos na via periférica. (JACOMO at. 2009)

Apesar da apresentação grave dos casos, quando se faz um diagnostico precoce a doença possui um bom prognostico devido a administração do ATRA, que tem como causa provocar a diferenciação dos blastos leucêmicos (que estão presentes na medula óssea) ativando os genes,

que devidos a mutação, estavam bloqueados e regular positivamente os fatores de coagulação. Antes da administração deste fármaco, cerca de 10 a 30% dos pacientes evoluíam para óbito de forma precoce durante outros tratamentos, sendo assim, é de suma importância uma boa avaliação laboratorial e clínica para administração do ATRA mesmo em fase de suspeita da doença. (CASTRO, 2018)

Recentemente foi associado ao tratamento com o ATRA o composto trióxido de arsênio que revolucionou as taxas de remissão da doença, aumentando-a para mais de 90%, seja em pacientes de primeiro diagnóstico da doença ou em casos de recidiva. O composto atua se ligando na parte PML da oncoproteína PML-RARA degradando-a e fazendo com que ocorra apoptose dos promielócitos anômalos ou promovendo sua maturação. O acompanhamento por técnicas de RT-PCR é fundamental para detectar precocemente chances de recidivas, o mesmo tem como finalidade acompanhar a pesquisa do gene PML-RARA após o tratamento e só é considerado o caso quando ocorrem dois resultados consecutivos e positivos desta pesquisa em um intervalo de duas semanas. (CASTRO, 2018)

CONCLUSÃO

Apesar de se tratar de uma patologia de alto risco, quando temos uma análise precisa do caso clínico e aspectos laboratoriais podemos evitar o pior cenário, indicando logo em fase inicial que se trata de uma suspeita de LPA, e sendo possível iniciar o tratamento de forma precoce, já que a sua evolução para CIVD tem desenvolvimento ligeiro podendo levar o paciente ao óbito. Porém quando rapidamente sinalizado suas chances clínicas de remissão da doença são bem altas, possibilitando ao paciente ter uma boa sobrevida.

REFERENCIAS

1. AZAMBUJA, Ana Paula; HEY, Aline Carvalho; SCHLUGA, Yara Carolina; NUNES, Elenaide; BENDLIN, Rodrigo Miguel; JAMUR, Valderez. **LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA: avaliação dos testes diagnósticos entre o período de 2000 e 2018 em um hospital público.** Curitiba: Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial, 2019. Acesso em: 16 nov. 2022.
2. JACOMO, Rafael H.; REGO, Eduardo M.; **Alterações da coagulação associadas a leucemia promielócítica aguda.** Scielo,2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/GJ9YjXs4h6znc3QTtC7FcHQ/?lang=en>. Acesso em: 16 nov. 2022.
3. CASTRO, Manuel Fernandes. **Recidiva de leucemia promielocítica aguda.** INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR, UNIVERSIDADE DO PORTO, 2018. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/113760/2/276785.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2022.
4. NAOUM, Flavio A. **Doenças que alteram os exames hematológicos.** 3. ed. Rio de Janeiro, São Paulo: ATHENEU, 2022.
5. LÓPEZ, Ivette Martínez et al. **Coagulação intravascular disseminada fulminante em paciente com leucemia promielocítica aguda.** Revista cubana de medicina, 2002. URL. Acesso em: 16 nov. 2022.