

Leucemia y coagulopatía

Ana Lorenzo Amat

R2 Pediatría HGUA

Sección: Oncología pediátrica

Tutora: Reyes Robles

13 de Enero 2015

Indice

- Caso clínico
- Leucemia promielocítica:
 - Generalidades
 - Clínica
 - Diagnóstico
 - Factores pronósticos
 - Tratamiento
 - Complicaciones
- Conclusiones

Caso clínico

Niño de 10 años trasladado desde Hospital de Elda por sospecha de leucemia

A.P. Embarazo gemelar. RN pretérmino 30sg. Ingresado hasta los 3 meses de vida con los siguientes diagnósticos:

- EMH grado 2
- Ictericia y anemia del pretérmino
- Cardiopatía congénita (estenosis valvular pulmonar severa, intervenida con valvuloplastia)
- Sepsis tardía por meningitis por *S. agalactiae*
- Hidrocefalia posthemorrágica. Portador de válvula DVP desde los 5 meses de vida. En seguimiento por Neurocirugía en Hospital La Fe

Caso clínico

- **Clínica:** Fiebre 2 semanas evolución + sdr. constitucional + dolor espalda + equimosis y petequias
- **Hospital Elda:**
 - Hemograma: 40.000 leuc (28.800 N, 2.800 L), Hb 5.2, plaq 17.000
 - Coagulación: Índice quick 39 %, tiempo de trombina 16.4 seg, INR 1.91. Fibrinogeno 157 mg/dl
 - Sangre periférica: presencia de blastos con algunos promielocitos aislados

Caso clínico

- **Hospital Elda:**

- Transfusión de concentrado de hematíes, de plaquetas, de fibrinógeno y plasma
- Inicio de antibioterapia empírica intravenosa con cefepime

- **HGUA**

- **EF:** Ligera palidez cutánea. Equimosis en rodillas y pubis en fase evolucionada. Herida en la cara interna de pierna izquierda con zona central costrosa y eritema alrededor, Auscultación cardiaca: rítmica. Soplo protomesosistólico grado I/VI seguido de soplo diastólico rudo grado II-III/VI. Resto normal

Caso clínico

- **HGUA. Pruebas complementarias:**
 - Hemograma: 29.500 leuc, Hb 9, plaq 60.000
 - Bioquímica: K 3.8, Ca 9.4, P 4.3, Úrico 1.4. PCR 3.81 mg/dl
 - Coagulación: Índice quick 39 %, INR 1.99. Fibrinogeno 152 mg/dl

Caso clínico

- **HGUA**

- Sangre periférica: 90% blastos de tamaño grande, con una relación nucleo-citoplasmática disminuida, núcleo partido, con granulación citoplasmática, que en ocasiones forma astillas (2-3 astillas): **Morfología típica de LPAv**
- Citometría: **t(15;17)(q22;q21.1) PML-RARalfa Positivo.** Estudio compatible con leucemia aguda promielocítica
- Biología molecular: FLT3 positivo, PML-RAR α positivo tipo BCR1, mutación D835 positiva

Caso clínico

- **HGUA**
 - Hemocultivo: negativo
 - Serología: IgG + VHS y VVZ, resto negativo
 - Cultivo exudado herida pierna: Pseudomonas aeruginosa
 - Estudio cardiológico: Valvulopatía pulmonar neonatal sometida a valvuloplastia con buen resultado, e insuficiencia pulmonar moderada

Caso clínico



a.
quido

al

Caso clínico

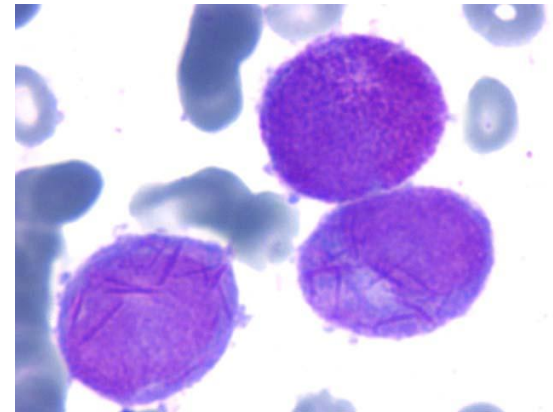
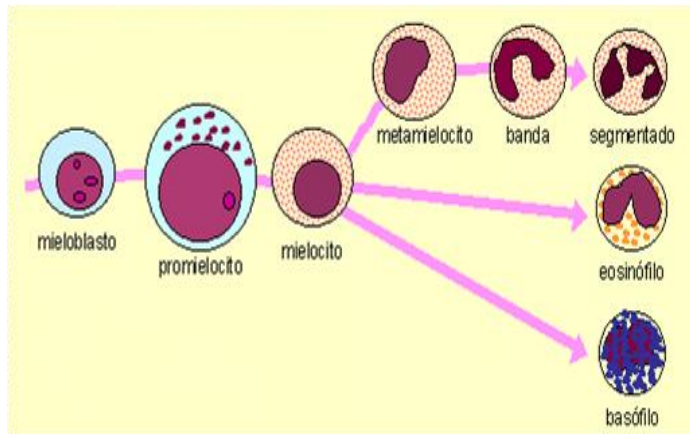
Caso de leucemia promielocítica

¿Hiperhidratación, profilaxis de síndrome de lisis tumoral, transfusiones?

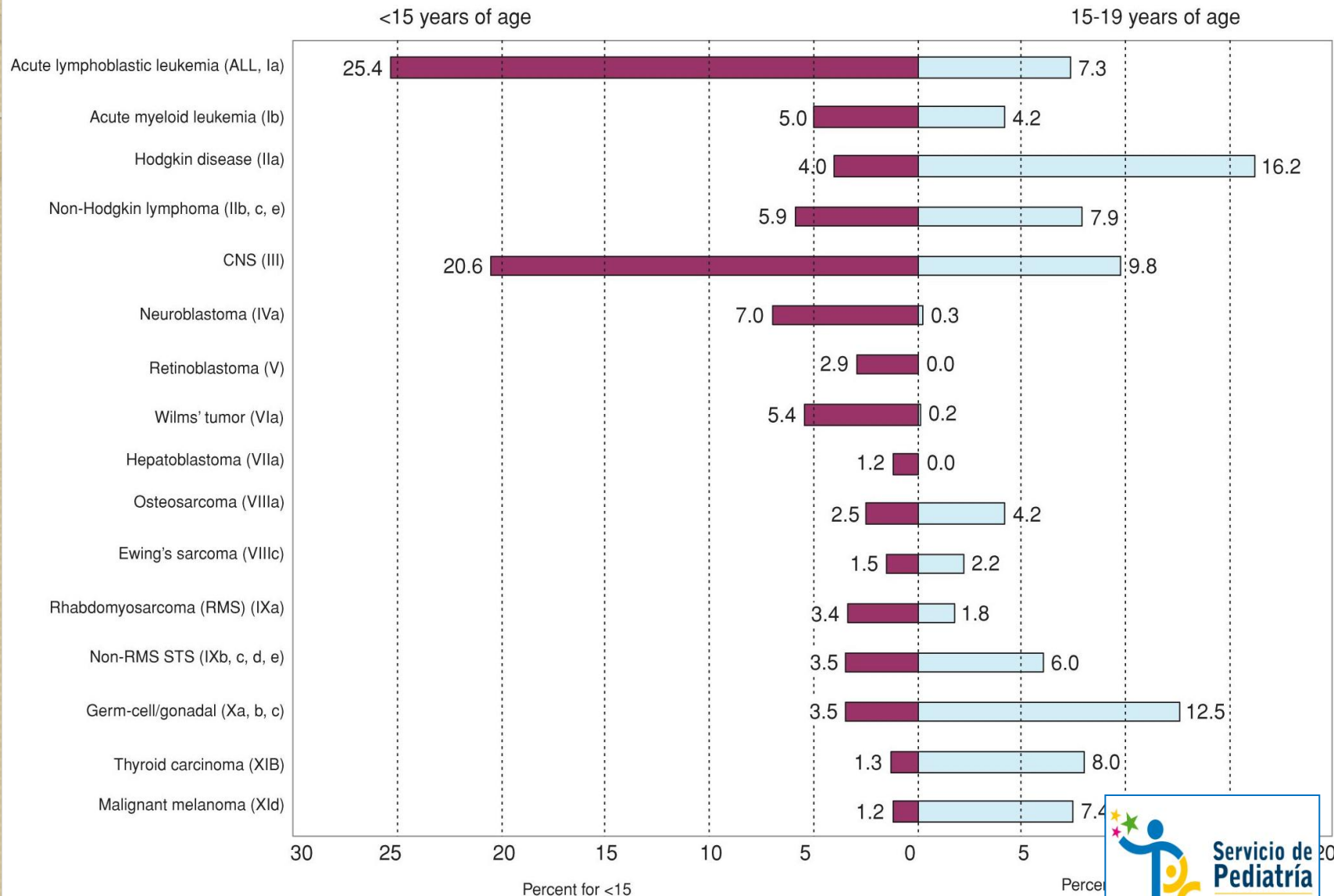
¿Y que hacemos con la coagulopatía?

¿Requiere iniciar algún tratamiento de forma urgente?

Leucemia promielocítica aguda



Generalidades



Generalidades

Datos distintivos

- Morfología: promielocitos con gránulos y astillas
- Síndrome hemorrágico por coagulopatía
- Reordenamiento específico t(15,17): Proteína de fusión PML/RAR α
- Sensibilidad al ácido holo-transretinoico (ATRA)

Clínica

- Característica del debut de LA:
 - Secundaria a anemia, trombopenia, leucocitosis/leucopenia
 - Secundaria a infecciones
 - Infiltración de otros órganos

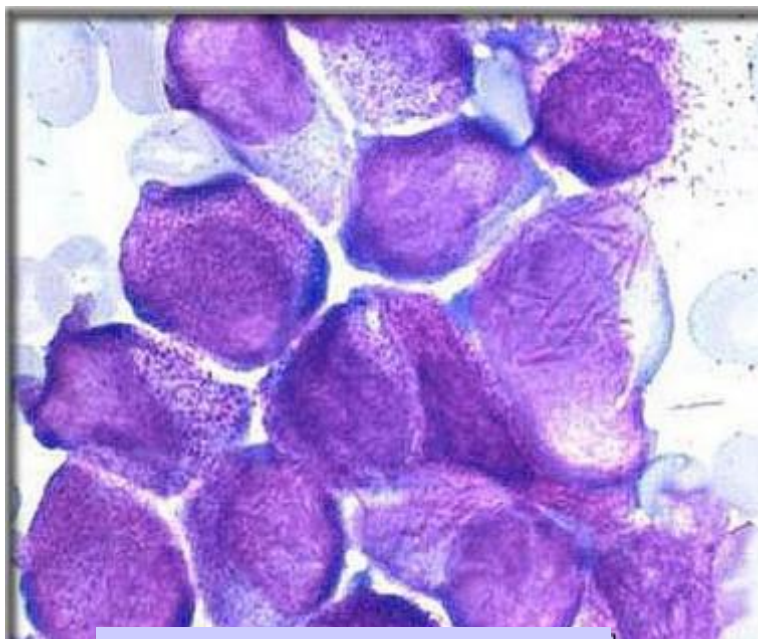
- Característica de LPA:
 - Hemorragias (75-80% pacientes) secundarias a coagulopatía: cutánea, mucosa y SNC. **Principal causa de mortalidad en fase inicial**

Diagnóstico

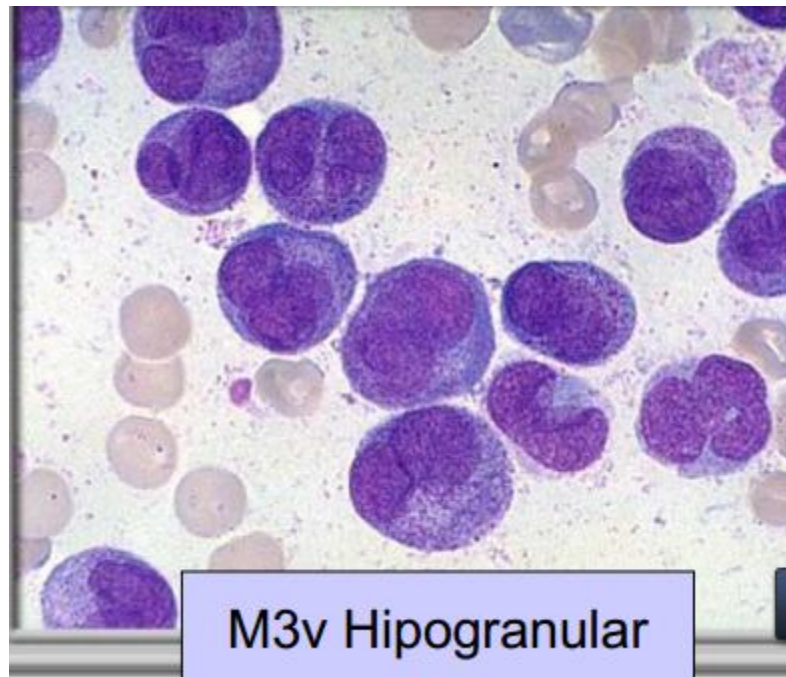
- Anamnesis y exploración física
- Analítica: Hemograma, bioquímica y coagulación
- Aspirado médula ósea (AMO):
 - Citomorfología
 - Inmunofenotipo
 - Citogenética
 - Biología molecular

Diagnóstico

- Citomorfología



M3 Hipergranular



M3v Hipogranular

Diagnóstico

- Citogenética y biología molecular

TRANSLOCACIÓN	FREC.	FUNCIÓN DEL GEN X	SENSIBILIDAD	
			ATRA	QT
t(15;17) PML RARα	95%	Factor de transcripción.	+	+
t(11;17) PLZF RARα	<5%	Control del desarrollo y diferenciación.	-	-
t(5;17) NPM RARα	<1%	Maduración y transporte de ribonucleoproteínas.	+	+
t(11;17) NuMA RARα	<1%	Rol estructural en la mitosis y apoptosis, interfase y matriz nuclear.	\pm	\pm
t(17;17) (Stat)b5 RARα	<1%	Señal de transducción, factor de transcripción.	-	?

Factores pronósticos

- Leucocitos al diagnóstico > 10.000
- Plaquetas al diagnóstico < 40.000
- Expresión > 20% de CD56

Otros factores que influyen en la mortalidad:

- >60 años
- Hemorragias al diagnóstico
- Otros reordenamientos
- Mala respuesta a tratamiento
- ¿Mutación FLT3?

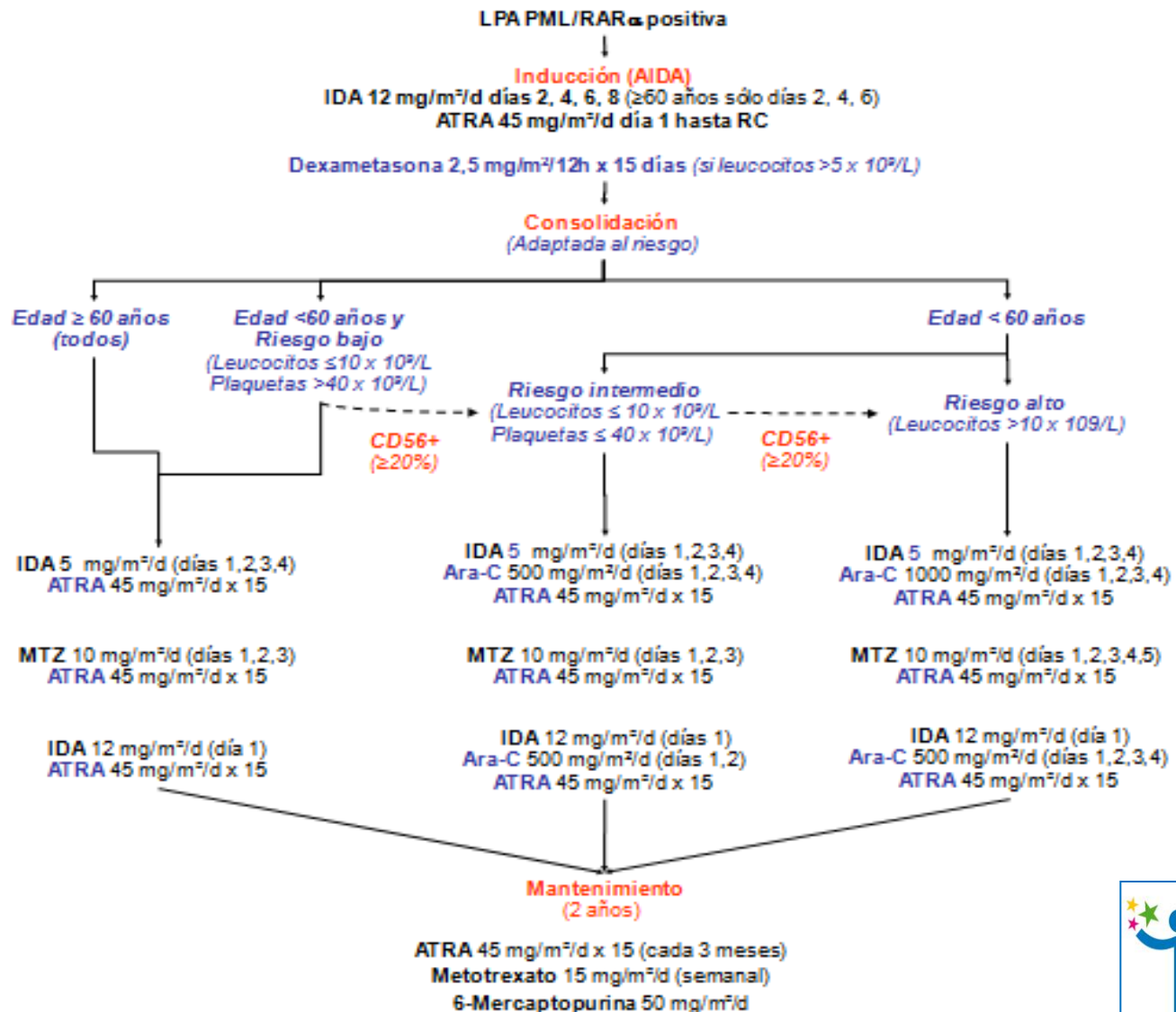
En niños:

- Hiperleucocitosis
- Subtipo morfológico microgranular
- Mutación FLT3

Tratamiento de soporte

- Vigilar **sd lisis tumoral**
- **Transfusiones-objetivos**
 - Concentrado hematíes: Hb > 9g/dl
 - Plaquetas: cifras > 30.000/mm³ o 50.000/mm³ en pacientes con alto riesgo de hemorragia (hiperleucocitosis > 10.000, creatinina anormal, coagulopatía de consumo)
 - Fibrinógeno: cifras >150 mg/dL
 - Plasma fresco: índice de Quick >60% o INR <1.3
- **No se recomiendan:** anticoagulantes

Tratamiento PETHEMA LPA 2012

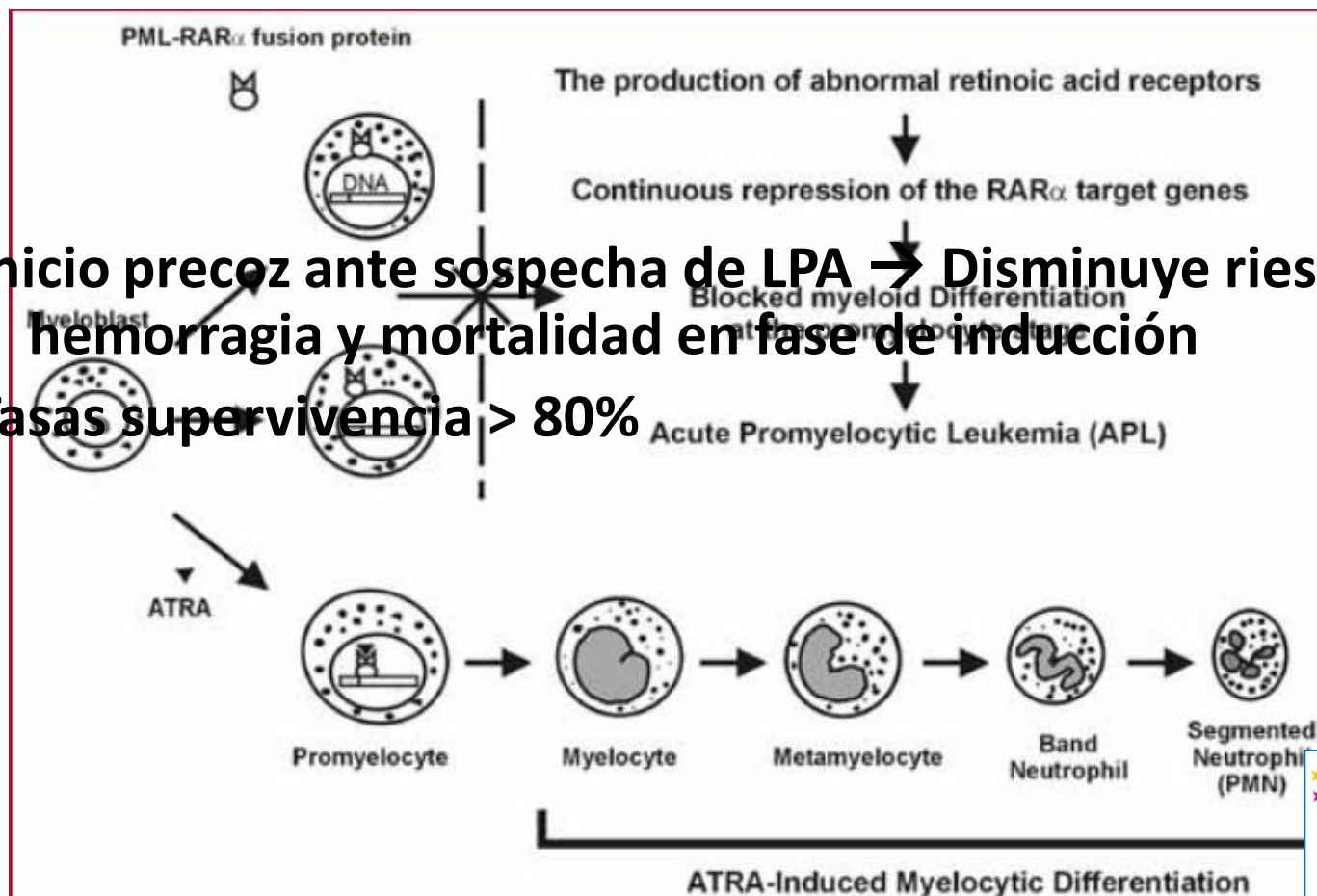


ATRA

Tretinoína, Ácido Holo-transretinóico

En <20 años, dosis 25 mg/m²/día en 2 dosis.

Inicio precoz ante sospecha de LPA → Disminuye riesgo hemorragia y mortalidad en fase de inducción
Tasas supervivencia > 80%



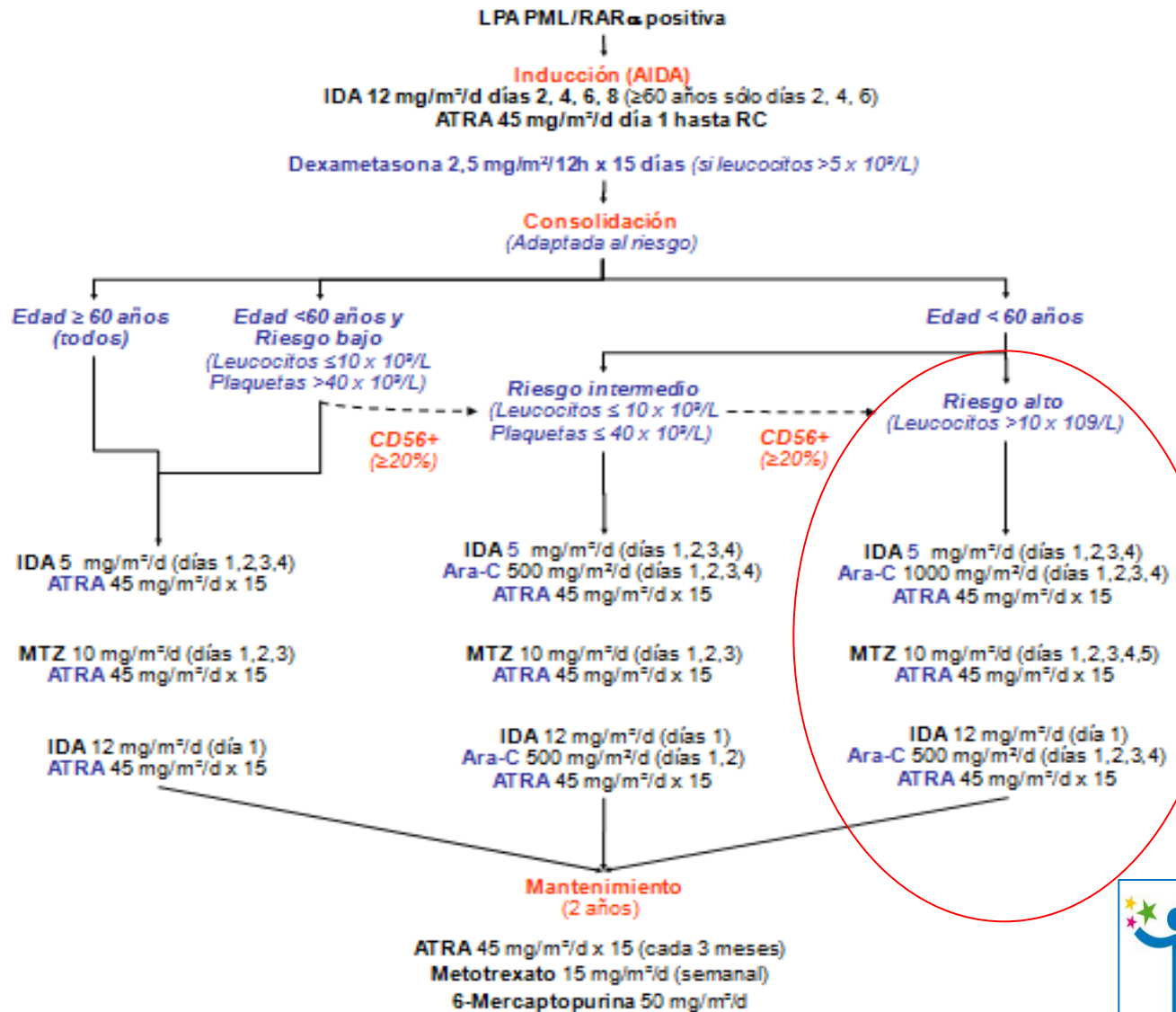
ATRA: Complicaciones

- **Síndrome de ATRA o de diferenciación celular:**
Fiebre, disnea, crepitantes y/o ganancia de peso inexplicada
- Signos y síntomas: infiltrados pulmonares, derrame pleural o pericárdico, hipoxemia, hipotensión, edemas, fracaso renal oligúrico, con presencia o no de hiperleucocitosis
- Causas: citoquinas vasoactivas, moléculas de adhesión
- Tratamiento: Suspensión temporal del ATRA + Dexametasona (10 mg/12 h IV) +/- furosemida y restricción hídrica.
- Profilaxis con Dexametasona 2,5mg/m²/día si leucocitos > 5000/mm³

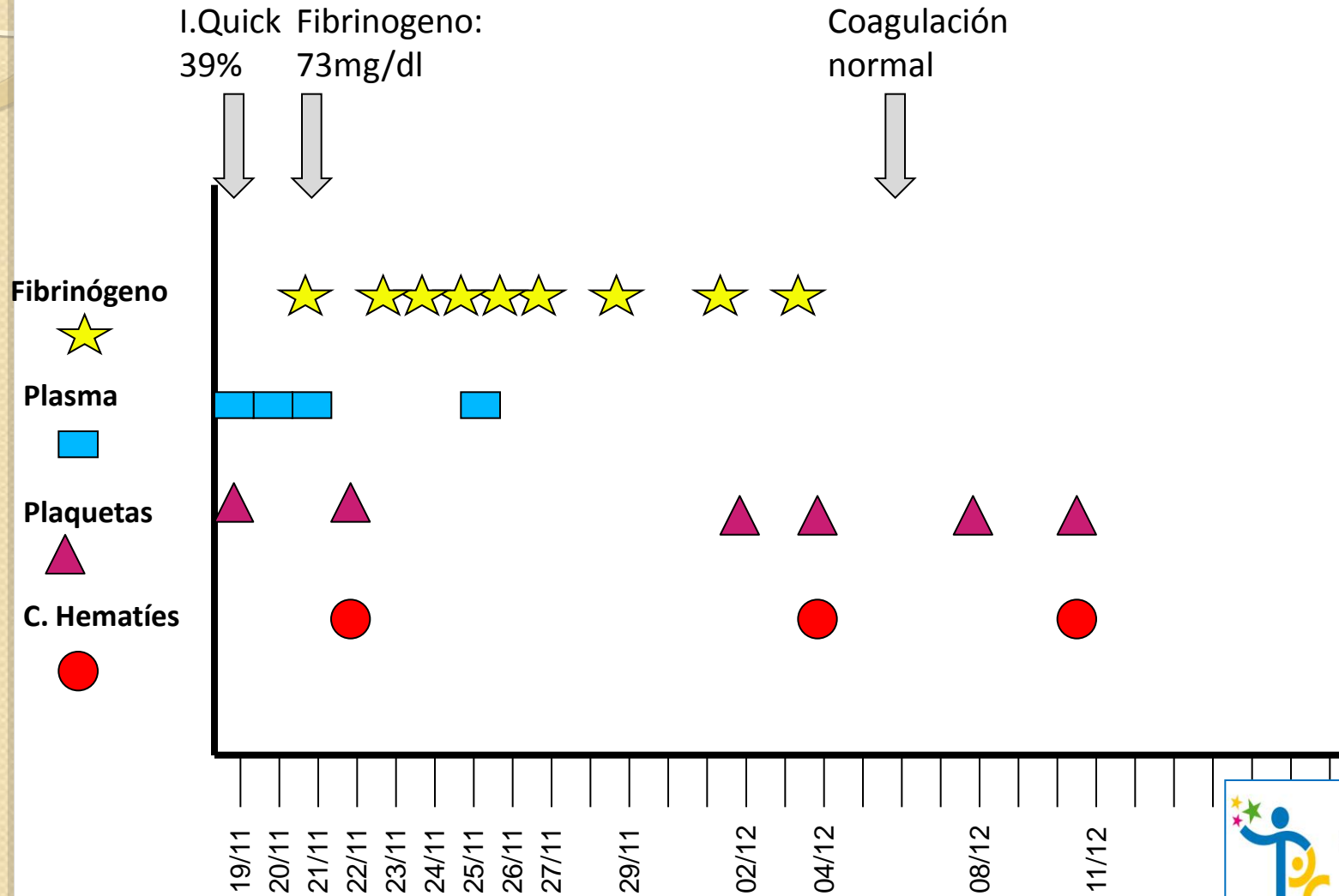
ATRA: Complicaciones

- **Síndrome de pseudotumor cerebri:** cefaleas graves con náuseas, vómitos y trastornos visuales
- **Hepatotoxicidad:** Aumento Bi, GOT/GPT o FA por 5 veces los valores normales
- **Síndrome de Sweet:** fiebre, placas cutáneas sobreelevadas bien delimitadas y dolorosas, afectación muscular (miositis, fascitis).

Caso clínico



Caso clínico



Caso clínico

- Complicaciones:
 - Infecciosas: Neumonía y ectima resueltos
 - Derivadas de quimioterapia: Mucositis grado 1, muguet oral resueltos
- Actualmente, remisión completa tras tratamiento de inducción
- Ingresado para iniciar primer ciclo de consolidación

Conclusiones

- La LPA tiene unas características clínicas y biológicas propias
- Poco frecuente en niños
- Mortalidad precoz elevada por coagulopatía asociada
- Ante sospecha, iniciar tratamiento de soporte + ATRA
- Recordar los objetivos diferentes para las transfusiones
- Si coagulopatía, transfundir plasma +/- fibrinógeno