

Leucemia acută promielocitară clasică recăzută sub forma variantă hipogranulară

Relapse as hypogranular morphologic subtype in classic acute promyelocytic leukemia

Dr. Tatiana Cristina ENACHE, Prof. Dr. Ana-Maria VLĂDĂREANU,
Dr. Mădălina BEGU, Dr. Horia BUMBEA

Departamentul Hematologie, Spitalul Universitar de Urgență, București

REZUMAT

Prezentăm cazul unui pacient care a avut celule cu aspect morfologic diferit (promielocite atipice hipogranulare) în momentul recăderii bolii, fapt care a dus la stabilirea a două diagnostice, diagnosticul final fiind de LAP – forma hipogranulară.

Cuvinte cheie: celulă promielocitară atipică, imunofenotipare, CD9+, CD2+, LAP

ABSTRACT

We present the case of patient who had morphologically different cells (atypical promyelocytic) when disease relapse, which led to the establishment of two diagnoses. The final diagnosis was of acute promyelocytic leukemia – hypogranular form.

Keywords: atypical promyelocytic cell, CD9+, CD2+, ALP

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 65 de ani, diagnosticat cu IRC în stadiul final, în program de dializă de 7 ani, care se prezintă la o altă unitate spitalicească cu astenie fizică marcată, fatigabilitate și tegumente palide, fără sindrom hemoragipar.

Analizele de laborator decelează pancitopenie: L = 890/mm³; Hg = 8,7 g/dl; Tr = 60.000/mm³.

Pacientul este transferat în clinica noastră pentru investigații suplimentare și tratament.

La internare pacientul prezintă clinic stare generală gravă, astenie fizică marcată, fati-

gabilitate, tegumente și mucoase palide, fără sindrom hemoragipar.

La examenul stetacustic pulmonar se constată murmur vezicular prezent bilateral fără raluri bronșice supraadăugate. TA = 130/80 mmHg, AV = 80 b/min, zgomote cardiace regulate, fără sufluri patologice perceptibile.

Abdomenul este nedureros spontan și la palpare, suplu, mobil cu mișcările respiratorii, fără hepatosplenomegalie.

Adresă de corespondență:

Dr. Tatiana Cristina Enache, Spitalul Universitar de Urgență, Splaiul Independenței nr. 169, București
E-mail: c.t.enache@gmail.com

INVESTIGAȚII DE LABORATOR

Testele biochimice evidențiază: glicemie = 82 mg/dl, creatinină = 8,9 mg/dl, AST = 23 U/l, ALT = 16U/l, Na = 136 mmol/l, K = 5,7 mmol/l, Cl = 99 mmol/l.

Testele de coagulare prezintă: PT % = 122%, Ptsec = 12,8 sec, APTT = 30,3 sec, INR = 0,3, fibrinogen = 384 mg/dl.

HLG arată: panitopenie severă (L = 1.600; Hg = 9,1 g/dl; Tr = 89,000/yl) și anemie macrocitară severă MCV = 105 Hfl.

Se analizează morfologic un frotiu de aspirat medular și un frotiu de sânge periferic, după recoltare pe EDTA, colorate May Grunwald-Giemsa.

Pe frotiul de sânge capilar (formula leucocitară: Pro = 3%; S = 39%; Eo = 3%; L = 51%; M = 4%) se evidențiază celule de talie mare, cu aspect tipic cu „nuclei în falduri” cu citoplasmă bogată cu granulații și corpi Auer – promielocite atipice.

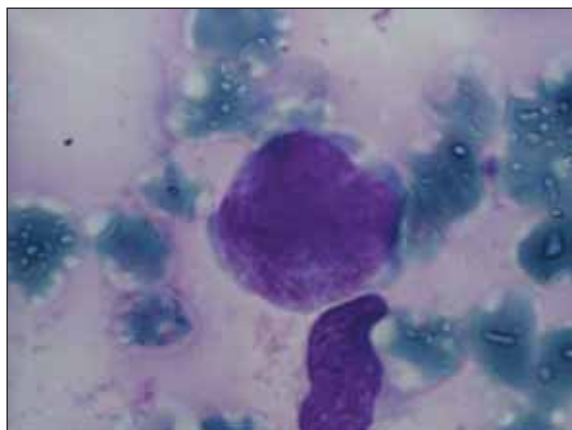


FIGURA 1. Frotiu de sânge periferic
Promielocite atipice cu multipli corpi Auer

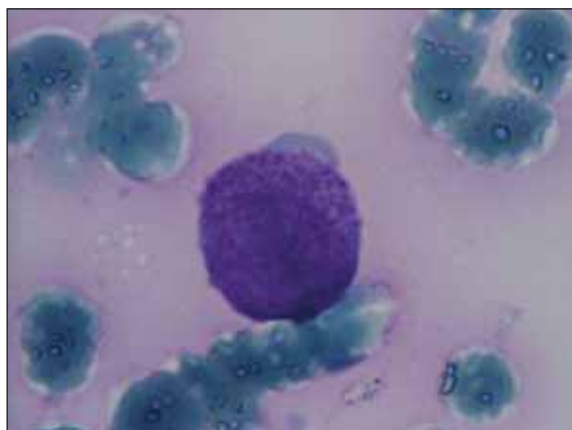


FIGURA 2. Frotiu de sânge periferic
Promielocite atipice

Se efectuează puncție medulară și se constată o măduvă osoasă cu celularitate bogată, cu aproximativ 60% promielocite atipice (pro de talie medie-mare, cromatină fină, nucleoli, nucleu în falduri, citoplasmă cu numeroase granulații și corpi Auer), seria granulocitară: Pro = 60%; Mi = 8%; Mt = 7%.

Seria ERB – cu aspect normoblastic cu ușoară megaloblastoză – EP = 10%; EO = 11%.

Seria L-Pl cu limfocite normale și Mk normale.

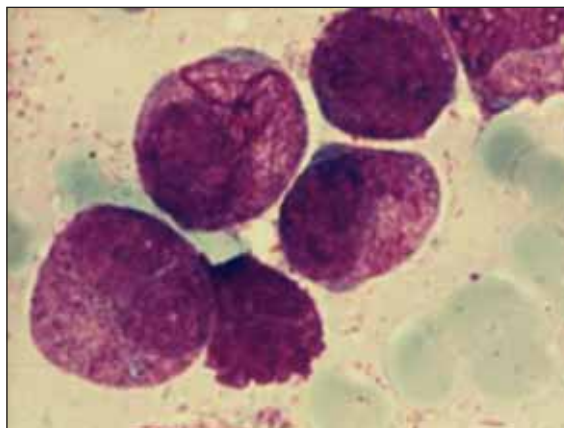


FIGURA 3. Aspirat medular col MGG ob 100x
Promielocite atipice cu corpi Auer

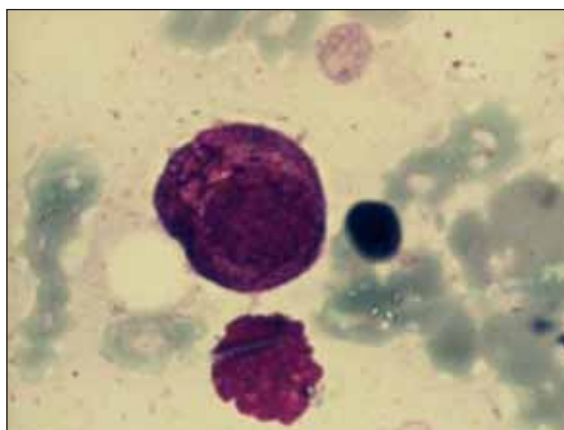
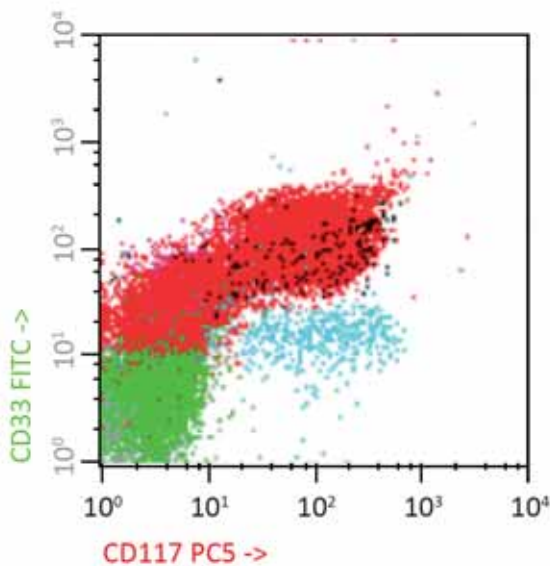


FIGURA 4. Aspirat medular col MGG ob 100x
Promielocite atipice cu multipli corpi Auer

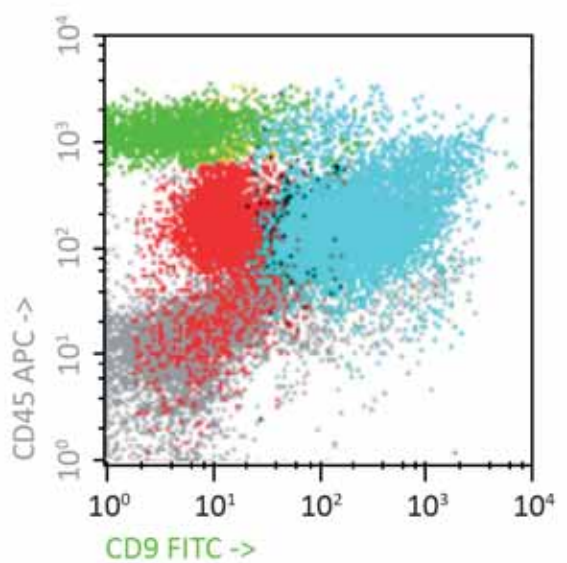
Aspectul măduvei osoase sugerează diagnosticul de Lap forma clasică, hipergranulară. Citochimia prezintă următoarele aspecte: Mpx (+) - 65% pro mpx +/-Anae(-).

În urma efectuării acestor analize se stabilește diagnosticul de Lap – forma clasică.

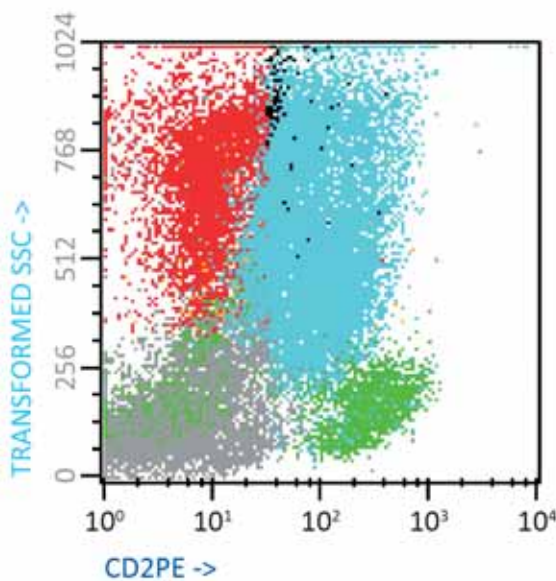
Pentru confirmarea diagnosticului se efectuează IF ce evidențiază un aspirat medular cu 40% Pro atipice Cd 33+. Cd34-, Cd 117 +, Cd 9+, HLA-Dr -, Cd 15-, Cd 56 ++



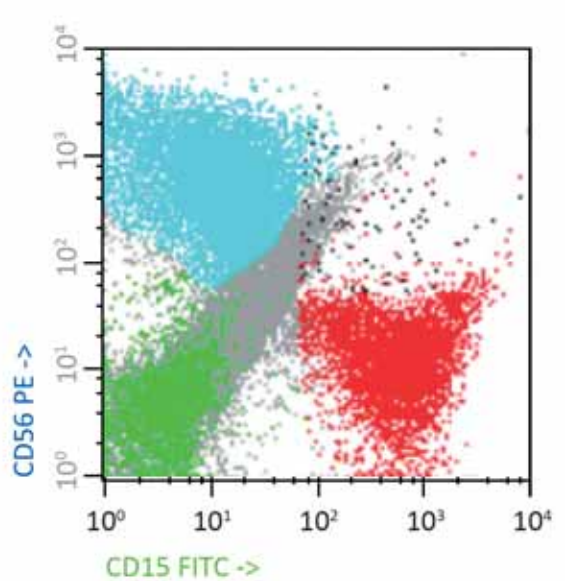
HISTOGRAMA NR. 1. Promielocite atipice CD 33+, CD 117+



HISTOGRAMA NR 3. Promielocite atipice CD9+



HISTOGRAMA NR. 2. Promielocite atipice CD2-



HISTOGRAMA NR. 4. Promielocite atipice CD56 +

Examenul molecular nu relevă modificări semnificative.

În urma celor stabilite se inițiază tratament cu Vesanoid. Pe parcursul spitalizării se ridică suspiciunea dezvoltării sindromului ATRA, motiv pentru care se suplimentează tratamentul cu Dexametazonă 16 mg/zi inițial. Ulterior, se reduce doza la 4 mg/zi, cu ameliorarea simptomatologiei. Pacientul a primit și tratament de protecție gastrică, antibioterapie și s-au

continuat ședințele de dializă. Pacientul este externat urmând să revină pentru continuarea tratamentului.

La aproximativ 2 luni de la efectuarea primei cure de consolidare, pacientul revine în unitatea noastră cu stare generală alterată, cu scădere ponderală, dispnee la eforturi minime și astenie fizică. Se internează pentru investigații suplimentare și tratament adecvat.

INVESTIGAȚII DE LABORATOR

Se efectuează din nou:

– testele de coagulare (INR=1,06; PT %= 94; PT sec=12,5 sec.; APTT=28,2 sec, fibrinogen=160);

– biochimia (glicemie=89 mg/dl, creatinina=7,6 mg/dl, Na=13 mmol/l, K=7,2 mmol/l, Cl = 107 mmol/l, ac. uric= 5,2 mg/dl);

– HLg care arată: leucopenie (L=1700), anemie (hg=8,7 g/dl), macrocitoză moderată (MCV =103), trombocitopenie (45000) și

– frotiul de sânge periferic (fl/50 elemente: Pro 5, S 30, L 12, M 3).

Pe frotiul de sânge periferic se observă celule atipice mari cu nucleu neregulat cu citoplasmă bogată fără corpi Auer – aspectul morfologic tipic pentru LAP forma microgranulară.

Pacientului i se realizează și puncție medulară și se constată o Mo săracă, fără Mk., dar cu aproximativ 14% Pro atipice (celule de talie mare, nucleu neregulat, citoplasmă bogată fără granulații și fără corpi Auer).

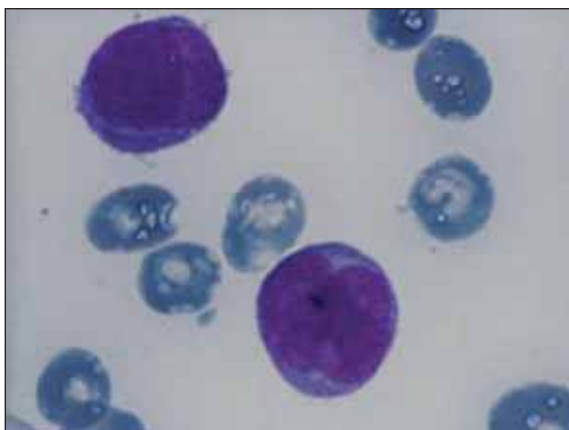


FIGURA 5. Sânge periferic. Promielocite atipice, forma microgranulară

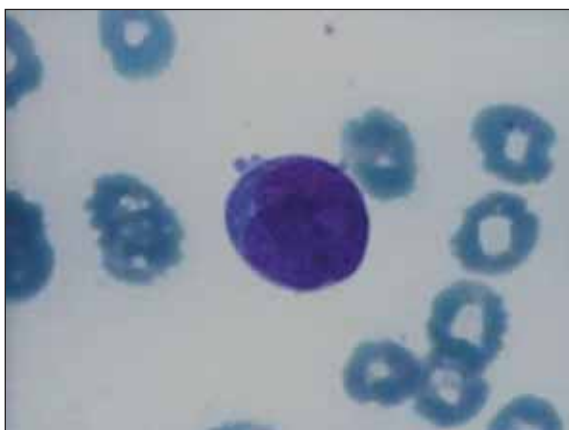


FIGURA 6. Sânge periferic. Promielocite atipice

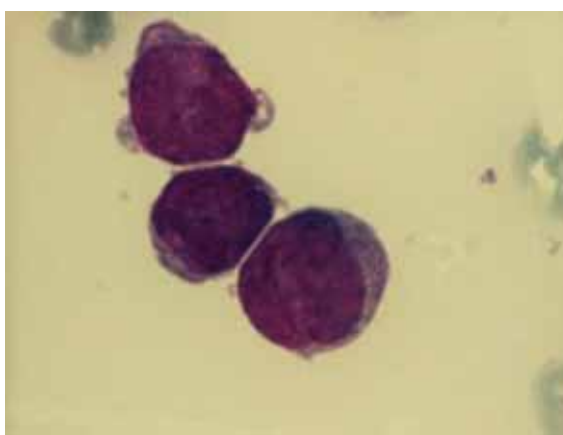


FIGURA 7. Aspirat medular OB 100x
Promielocite atipice fără corpi Auer

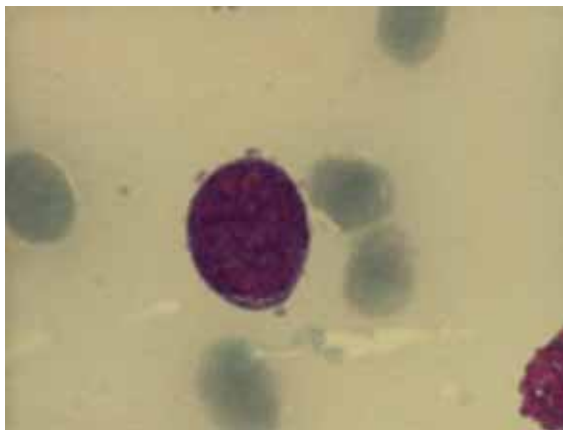
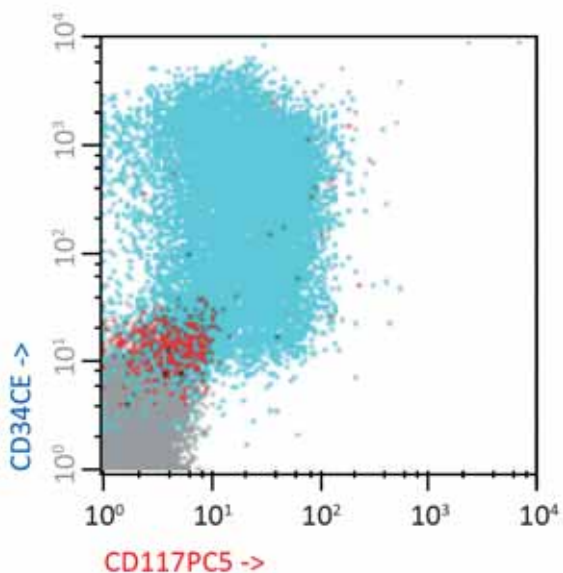


FIGURA 8. Aspirat medular OB 100x
Promielocite atipice – forma microgranulară

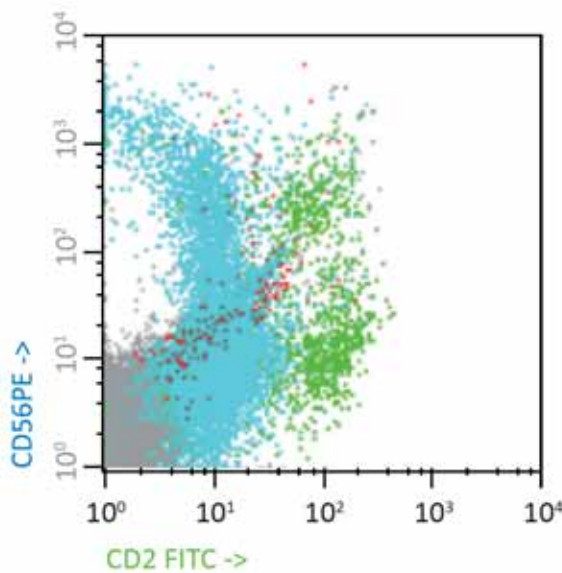


HISTOGRAMA NR. 5. Promielocite atipice CD117+

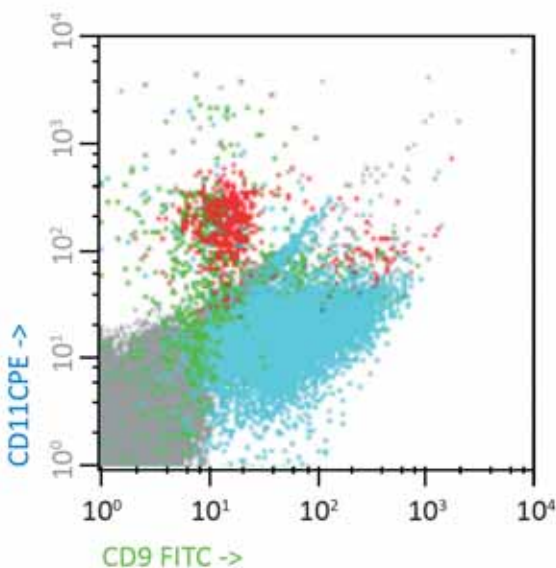
Aspectul MO și al frotiului de sânge periferic stabilesc diagnosticul de LAP – forma variantă – microgranulară.

Pentru confirmarea și stabilirea diagnosticului final se efectuează IF care evidențiază următoarele: aspirat medular cu aproximativ 25% Pro atipice cu Cd 33+, Cd 34+, Cd117 +, Cd 2+, HLA-DR -, Cd 56 ++ și care susține diagnosticul de Lap.

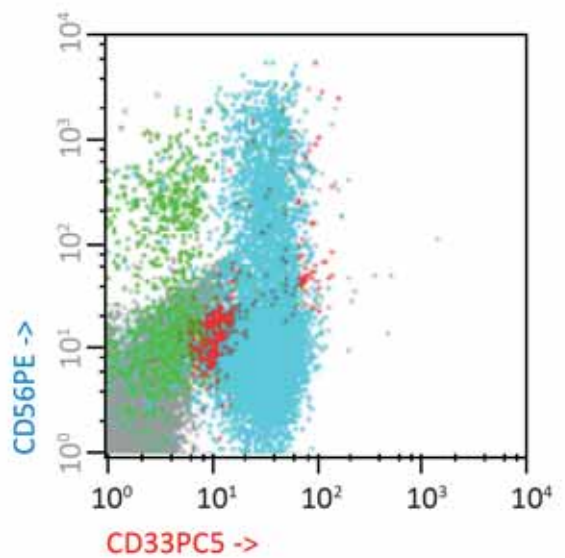
În urma analizelor se constată recădere de boală și se inițiază tratament de reinducție cu



HISTOGRAMA NR. 6. Promielocite CD2+



HISTOGRAMA NR. 7. Promielocite atipice CD9-



HISTOGRAMA NR. 8. Promielocite atipice CD56 ++

Vesanoid, Cytosar, Dexorubicin, tratament suportiv și se continuă ședințele de dializă.

Starea pacientului se degradează, se instalează coagulopatie de consum cu sindrom hemoragipar cutanat și mucos cu HDS masiv, exteriorizat prin melenă, urmat de șoc hemoragic și stop cardiorespirator iresuscitabil.

DISCUȚII

Cazul a fost ales pentru a fi prezentat datorită modalității de recădere a bolii. La prima internare, examinarea frotiului de sânge capilar ridică suspiciunea de Lap – forma clasică, ca urmare a prezenței Pro atipice de talie medie-mare, cu nucleu „în falduri” cu citoplasmă bogată cu granulații și corpi Auer, diagnostic susținut și de starea generală gravă și de testele de coagulare, precum și de If (Cd 9+, Cd 56++).

Importanța și dificultatea acestui caz apar în momentul recăderii bolii, când pe frotiul de sânge periferic apar celule diferite morfologic care, prin analizele ulterioare, duc la stabilirea unui nou diagnostic (Lap – forma variantă, microgranulară).

La If s-a testat și markerul CD 56, care este un factor de prognostic prost, în cazul nostru fiind intens pozitiv, sugerând astfel evoluția gravă a bolii, evoluție care se confirmă prin deteriorarea rapidă a pacientului, urmată de decesul acestuia.

CONCLUZII

Cazul nostru este important de prezentat, datorită discrepanței dintre aspectele morfologice ale frotiului de sânge capilar, mo, și lf de la prima internare și aspectele morfologice de la recăderea bolii, precum și de prezența markerului Cd 56 ++, factor de prognostic prost.

Este bine documentat faptul că CD2 +, CD56 + sunt asociate cu o rată mai mică de supraviețuire globală (OS), scăderea incidenței de remisiune, și o incidență crescută a deceselor premature.

Leucemia promielocitară acută (APL) este o leucemie mieloidă acută caracterizată prin blocarea celulelor leucemice în stadiul de promielocit în timpul diferențierii granulocitare. Conform clasificării French-American-Britanic (FAB), două subtipuri citologice principale sunt recunoscute:

- (1) leucemie promielocitară hipergranulară – forma clasică (M3) și

- (2) leucemie promielocitară microgranulară – forma variantă (M3v).

Rezultatele recente referitoare la expresia genelor sugerează că cele două subtipuri morfologice, M3 și M3v, sunt în mod clar separabile.

Aceste studii sugerează că diferența se poate afla la nivelul genei FLT3-genă, care s-a dovedit a fi suferit mutații.

Boala se caracterizează printr-o translație cromozomială ce implică alfa receptorii genei de acid retinoic (RARa sau RARA) și se distinge de alte forme de LMA prin capacitatea de a răspunde la terapia cu acidul all-trans retinoic (ATRA, de asemenea, cunoscută ca tretinoin). Leucemia promielocitică acută a fost caracterizată pentru prima dată în 1957 de către medicii francezi și norvegieni ca o boală fatală hiperacută. În prezent, este una dintre formele cele mai tratabile de leucemie, cu o rată de supraviețuire la 12 ani de aproximativ 70%.

BIBLIOGRAFIE

1. Albano F., Mestice A., Pannunzio A. et al. The biological characteristics of CD34+ CD2+ adult acute promyelocytic leukemia and the CD34- CD2- hypergranular (M3) and microgranular (M3v) phenotypes, *Haematologica*, vol. 91, no. 3, pp. 311-316, 2006.
2. Dong H.Y., Kung J.X., Bhardwaj V., McGill J. Flow cytometry rapidly identifies all acute promyelocytic leukemias with high specificity independent of underlying cytogenetic abnormalities, *American Journal of Clinical Pathology*, vol. 135, no. 1, pp. 76-84, 2011.
3. Raspadori D., Damiani D., Lenoci M., Rondelli D., Testoni N., Nardi G., Sestigiani C., Mariotti C., Birtolo S., Tozzi M., Lauria F. CD56 antigenic expression in acute myeloid leukemia identifies patients with poor clinical prognosis. *Leukemia*. 2001 Aug; 15(8):1161-4.