



ORIGINAL BREVE

Tratamiento con trióxido de arsénico en paciente con recaída de leucemia promielocítica aguda

M.L. Moreno Tejero*, A. Lassaletta Atienza, A. García Salido, J. Sevilla Navarro y L. Madero López

Hospital Universitario del Niño Jesús, Madrid, España

Recibido el 5 de marzo de 2010; aceptado el 13 de abril de 2010

Disponible en Internet el 4 de junio de 2010

PALABRAS CLAVE

Leucemia promielocítica aguda;
Leucemia mieloblástica aguda;
Ácido transretinoico (ATRA);
Trióxido de arsénico (ATO)

KEYWORDS

Acute promyelocytic leukemia;
Acute myeloid leukemia;
All-trans-retinoic acid (ATRA);
Arsenic Trioxide (ATO)

Resumen

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de leucemia aguda mieloblástica (LMA) con morfología M3 y una traslocación específica, t(15;17) que origina la fusión de los genes PML del cromosoma 15 con RAR α del 17. Su característica más importante es su respuesta terapéutica al ácido retinoico (ATRA) y su alta tasa de curación, superior a otros subtipos de LMA. Para los pacientes que recaen las posibilidades de tratamiento se han visto incrementadas en los últimos años con la aparición del trióxido de Arsénio (ATO). La experiencia en el campo de la pediatría con este fármaco es todavía escasa.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Arsenic trioxide treatment in a patient with recurrent acute promyelocytic leukemia (APL)

Abstract

Acute promyelocytic leukemia (APL) is a special subtype of acute myeloid leukemia (AML) with M3 morphology and specific chromosomal translocation t(15;17) with resultant leukemogenic PML-RAR α fusion gene. Its main characteristics are therapy response using all-trans-retinoic acid (ATRA) and its high rate of recovery; higher than other subtypes of acute myeloid leukemia. Arsenic trioxide induces a high complete remission rate in patients having an APL relapse. Experience in the use of this drug is still limited in the field of Paediatrics.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maluped2@hotmail.com (M.L. Moreno Tejero).

Introducción

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) M³, también denominada leucemia promielocítica aguda (LPA) es el subtipo de leucemia mieloblástica con mejor pronóstico en la edad pediátrica. Su incidencia es muy baja y comprende un 5–15% de todas las LMA en la infancia.

La presentación clínica puede asociar una Coagulación Intravascular Diseminada (CID) severa en un 5% de los pacientes. Esta, debe ser tratada de forma agresiva con Ácido Trans Retinoico (ATRA) y medidas de soporte.

En la actualidad, con el tratamiento de la LPA basado en ATRA y Antraciclinas, la supervivencia de los pacientes pediátricos supone el 80% (SLE a los 6 años de un 85%)⁸.

Para el escaso número de pacientes que recaen las posibilidades de tratamiento se han visto incrementadas en los últimos años con la aparición del trióxido de Arsénio (ATO). La experiencia en el campo de la pediatría con este fármaco es todavía escasa. Presentamos un paciente en 2.^a recaída de LPA, que fue tratado con ATO.

Caso clínico

Varón de 8 años de edad diagnosticado en Bolivia de LPA a los 6 años. No se dispone de información del diagnóstico. Fue tratado con una inducción consistente en ATRA (25 mg/m²/d, durante 45 días), citarabina (150 mg/m²/d, durante 2 días, y 75 mg/m²/d, durante 5 días), y doxorubicina (20 mg/m² durante 3 días), abandonando el paciente el tratamiento posteriormente.

A los 2 años del diagnóstico acude a España y es diagnosticado de 1.^a recaída de LPA, con citogenética positiva para la t(15;17) y presentando en la analítica sanguínea: 64.7 × 10⁹/L leucocitos y 49 × 10⁹/L plaquetas. Comenzó tratamiento con protocolo PEHEMA LPA-99 de alto riesgo, adquiriendo 1.^a remisión completa con la inducción y manteniéndola hasta 1 año desde el diagnóstico de la recaída, momento en el que presenta una 2.^a recaída en médula ósea. Se confirmó t(15; 17) con 13,23 × 10⁹/L leucocitos y 114 × 10⁹/L plaquetas. Inicia tratamiento con protocolo LPA R2007 con mitroxantrone (6 mg/m², por 4 días), citarabina (1 g/m²/24 h por 6 días) y posteriormente ATO (0,15 mg/kg/24 h) hasta la adquisición de remisión completa morfológica y molecular (negativización del transcrito molecular), recibiendo un total de 23 días con ATO. Posteriormente recibe una consolidación con ATRA (45 mg/m²/24 h) durante 5 semanas y ATO (0,15 mg/kg/24 h) durante 5 semanas descansando los fines de semana. En todos los controles de EKG e iones, el paciente no presenta toxicidades atribuibles al ATO. En el día+7 de la inducción, presenta trombosis venosa profunda de la vena cava superior que se trata de forma satisfactoria con heparina no fraccionada y defibrótico.

A los 2 meses y 20 días del diagnóstico de la 2.^a recaída y estando en remisión completa, al paciente se le realiza un trasplante alogénico de donante familiar no idéntico (11/12 con una diferencia en B) de sangre periférica sometida a selección positiva CD34+. Como acondicionamiento recibe fludarabina i.v. 25 mg/m²/24 h por 5 días, busulfan i.v. a 3.2 mg/kg/24 h por 2 días, tiotepa i.v. a 5 mg/kg/24 h por 2 días y metilprednisolona i.v. a 4 mg/kg/24 h por 5 días.

El paciente presenta pérdida de injerto y quimera autóloga a los 22 días postrasplante, presentando buena recuperación autóloga. En la actualidad se mantiene en remisión completa a los 18 meses tras el diagnóstico de la 2.^a remisión y a los 15 meses postrasplante.

Discusión

La LPA es el subtipo de leucemia mieloblástica caracterizado por la traslocación cromosómica t(15;17)¹ en el 98% de los pacientes, que origina la fusión de los genes PML del cromosoma 15 con RAR α del cromosoma 17 y, que posee la mejor supervivencia, gracias al tratamiento con ATRA.

Existen 3 hitos históricos decisivos en el desarrollo del tratamiento de la LPA como son el descubrimiento del efecto de los Antracíclicos en la década de los 70, el efecto diferenciador del ATRA en los promieloblastos en la década de los 80 y el uso del ATO en el tratamiento de recaídas y refractariedad² a partir de los 90.

La mayor parte de las recaídas ocurren en los 3 primeros años de finalizada la consolidación, por lo que el control molecular de estos pacientes puede hacerse de forma discontinua a partir de esta fecha^{5–8}. Las limitaciones del ATRA en el tratamiento de la refractariedad y las recaídas de LPA hizo que los investigadores buscaran fármacos alternativos, descubriendo los efectos del ATO, usado con anterioridad para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Desde 1996 los estudios que se han realizado han confirmado que el ATO puede inducir la remisión completa en un 85–90% de pacientes con LPA de nuevo diagnóstico o recaída^{3–6}.

Entre los efectos secundarios del tratamiento con ATO destaca el síndrome de diferenciación, que debe de ser sospechado clínicamente ante la presencia de disnea, fiebre de origen desconocido, ganancia de peso inexplicada, hipotensión, fallo renal agudo y por la aparición de edema pulmonar y pericardico. La dexametasona a dosis de 10 mg dos veces al día por vía intravenosa reduce la mortalidad si es administrado de forma prematura. La interrupción del tratamiento con ATO sólo se llevará a cabo en casos de síndrome de diferenciación grave, como por ejemplo la necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Otros efectos secundarios a tener en cuenta en el tratamiento con ATO son las alteraciones hidroelectrolíticas como la hipopotasemia y la hipomagnesemia que ocurren hasta en un 13% de los pacientes. Pero el efecto secundario más importante es la prolongación del intervalo QT que se asocia a la producción de arritmias ventriculares tipo «Torsade de Points» que pueden ser mortales por lo que es obligado realizar EKG previo a la administración y valorar el riesgo/beneficio en aquellos pacientes que posean un QT prolongado de base⁶. Aproximadamente un 50% de los pacientes tratados con ATO presentan una leucocitosis a los 20 días después de iniciar el tratamiento.

Nuestro paciente recibió tratamiento de inducción con ATO entrando en remisión completa, que mantiene en la actualidad y cabe destacar que no presentó ningún efecto secundario grave con la administración del fármaco.

Tras realizar una búsqueda exhaustiva en Pubmed hasta Septiembre de 2009, la experiencia con ATO en el campo de la pediatría sigue siendo muy escasa y mayoritaria en

aquellos centros con más experiencia situados en Japón. En la última revisión realizada por el comité de expertos Europeos y publicada en Febrero de 2009, hacen referencia al uso del ATO en aquellos pacientes con recidiva hematológica cuya supervivencia se incrementaría de un 50%–70%, así como avalan el uso del mismo en pacientes con recidiva molecular aislada⁸.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ting-Dong Zhang, Guo-Qiang Chen, Zhu-Ganag Wang, Zhen-Yi Wang, Sai-Juan Chen, Zhu Chen. Arsenic Trioxide, a therapeutic agent for APL. *Oncogene*. 2001;20:7146–53.
2. Zhou G-B, Zhang Jin, Zhen-Yi Wang, Sai-Juan Chen, Zhu Chen. Treatment of acute promyelocytic leukaemia with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide: a paradigm of synergistic molecular targeting therapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2007;362:959–71.
3. Wang ZY. Ham-Wasserman lecture: treatment of acute leukemia by inducing differentiation and apoptosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:1–13.
4. Madero Lopéz L. *Hematología y Oncología Pediátricas*, 2nd ed. Madrid: Ergon; 2005.
5. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Guidelines on the management of acute promyelocytic leucemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood First Edition Paper*. 2008 prepublisher online, Sept 23.
6. Tallman MS. Treatment of relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20:57–65.
7. Zhi-Xiang Shen, Guo-Qiang Chen, Jian-Hua Ni, Xiu-Shong Li, Shu-Min Xiong, Qian-Yao Qiu, et al. Use of Arsenic Trioxide (AS203) in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood*. 1997;89:3354–60.
8. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P. Management of acute promyelocytic Leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009;113.