

## Vasculitis como presentación de leucemia promielocítica aguda

### *Vasculitis as a presentation of acute promyelocytic leukemia*

**AUTORAS/ES:** Ramiro M. Monzón Herrera<sup>1</sup>, Romina P. Albarracin<sup>1</sup>, Gabriela F. Marín<sup>1</sup>, Hernán A. Molina Merino<sup>1</sup>, Sebastián E. Maristany Bastida<sup>1</sup>, Susana P. Macias Intriago<sup>2</sup>, Alejandra Marti<sup>2</sup>, Vanesa M. Zainutti<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Clínica Médica. Hospital de Alta Complejidad El Cruce, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Servicio de Hematología, <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Alta Complejidad El Cruce, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina.

**Contacto:** Dr. Sebastián Emir Maristany Bastida ✉ [semaristany@hotmail.com](mailto:semaristany@hotmail.com)

**Disponible en:** <https://repositorio.hospitalelcruce.org/xmlui/handle/123456789/1040>

**RESUMEN:** La leucemia promielocítica aguda es un subtipo de leucemia mieloide aguda caracterizada por la presencia de la oncoproteína PML-RARa debido a una alteración genética específica, la translocación (15;17), que impide la diferenciación mieloide generando la acumulación de promielocitos leucémicos y una alteración compleja de la hemostasia. Se presenta con síntomas relacionados a pancitopenia y coagulopatía trombo-hemorrágica existiendo escasos reportes de casos de vasculitis asociada a leucemia. El caso clínico descrito representa una forma particular de presentación de una leucemia promielocítica aguda con vasculitis.

**PALABRAS CLAVE:** Leucemia Promielocítica Aguda; Vasculitis; Tretinoína

**ABSTRACT:** *Acute promyelocytic leukemia is a subtype of acute myeloid leukemia characterized by the presence of the PML-RAR fusion protein due to a specific genetic alteration, translocation (15;17), which avoids myeloid differentiation, generating the accumulation of leukemic promyelocytes with posterior alteration of hemostasis. It presents with symptoms related to pancytopenia and thrombohemorrhagic coagulopathy, and there are few reports of cases with vasculitis secondary to promyelocytic leukemia. The clinical case aimed to describe a particular form of presentation of acute promyelocytic leukemia with vasculitis.*

**KEYWORDS:** *Leukemia, Promyelocytic, Acute; Vasculitis; Retinoin*

## INTRODUCCIÓN

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA) caracterizada por una alteración genética específica: traslocación (15;17), la presencia de la oncoproteína PML-RAR $\alpha$ , que le confiere una particular sensibilidad a los agentes citodiferenciadores como el ácido holo-trans retinóico (ATRA) y el trióxido de arsénico (ATO)<sup>1</sup>. Se encuentra entre las neoplasias hematológicas de mejor pronóstico, con tasas de curación entre el 85-95%<sup>2</sup>. A pesar de su pronóstico favorable, se asocia con una morbi-mortalidad temprana significativa debido a la coagulopatía inicial por lo que es considerada una emergencia médica, dada su evolución hiperaguda marcada por diátesis hemorrágica, coagulación intravascular diseminada (CID) y/o fibrinólisis<sup>1</sup>. La introducción del ATRA en el tratamiento ha mejorado los resultados, ya que posee un efecto citodiferenciador que puede revertir la coagulopatía, evitando así la mayor causa de muerte durante la inducción, por lo que se considera importante su rápida administración ante la sospecha diagnóstica<sup>1</sup>.

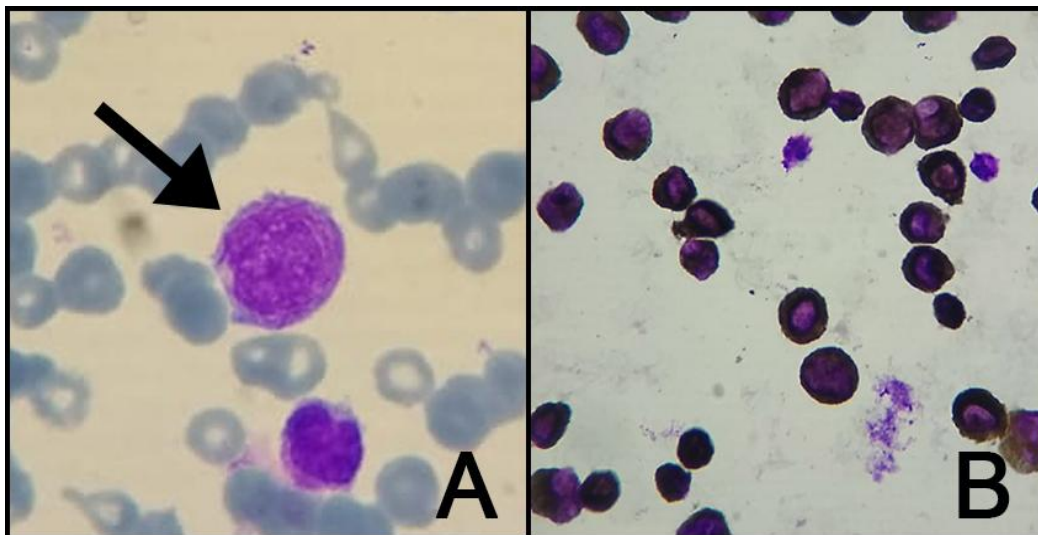
Existen pocos casos reportados de LMA asociada a vasculitis. El siguiente caso clínico representa una forma particular de presentación de una LPA con vasculitis.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 36 años sin antecedentes patológicos de relevancia que inició sus síntomas con disnea y dolor precordial atípico por lo que consultó en el hospital de su localidad. Fue hospitalizada para estudio. El resto del examen físico era normal: no presentaba semiología de patología respiratoria ni cardiaca, saturaba 97% sin requerimiento de oxígeno suplementario. TAC tórax mínimo derrame pericárdico, resto normal. Dentro de los estudios que resultaron positivos se destacan: electrocardiograma (ECG) que informaron compatible con pericarditis aguda, sin otros signos como isquemia miocárdica; ecocardiograma, con derrame pericárdico leve, sin valvulopatías ni trastornos de la motilidad, función sistólica biventricular conservada; y laboratorio, con troponina negativa. El cuadro fue interpretado inicialmente como pericarditis aguda, sin causa clara y luego derivada a nuestro hospital.

A las 48hs desarrolló lesiones cutáneas que comenzaron como placas eritematosas en territorio distal de ambos pies que evolucionaron a lesiones de tipo purpúricas y flictenas, algunas de ellas hemorrágicas, con cianosis y necrosis en tercer y cuarto dedos del pie izquierdo. También desarrolló lesiones de similares características en el dorso de ambas manos, secundarias a venopunturas.

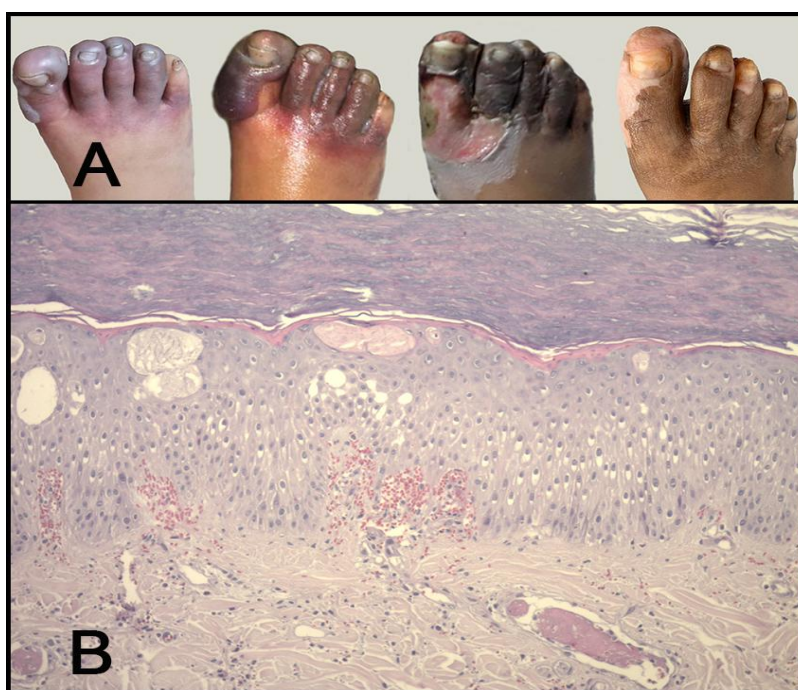
Dentro de los estudios de laboratorio presentó leucocitos de 14.000 /mm<sup>3</sup>, hematocrito de 26%, eritrocitos de 2,91 millones/mm<sup>3</sup>, plaquetas 28.000 /mm<sup>3</sup>, concentración de protrombina de 57%, KPTT de 25 segundos y RIN de 1,36. Ante estos resultados, se realizó frotis de sangre periférica, obteniendo 70% de blastos granulares (Figura 1). Con la sospecha de leucemia mieloide aguda se derivó la paciente 10 días después a nuestro centro Hospital El Cruce para completar estudios y realizar tratamiento. Realizamos citometría de flujo que evidenció 80% de células con expresión fenotípica aberrante, confirmando así el diagnóstico de LPA. Inicio inducción con ATRA e idarubicina.



**Figura 1. Frotis de sangre periférica al momento del diagnóstico. (A) Tinción May Grünwald Giemsa en la que se observa promielocito con bastones de Auer en su interior (flecha). (B) Tinción mieloperoxidasa fuertemente positiva.**

Evolucionó a los 3 días con poliserositis con derrame pleural y el derrame pericárdico progresó a severo, que evolucionó con signos ecocardiográficos de taponamiento, requiriendo pericardiocentesis evacuadora con toma de biopsia pericárdica con posterior resultado anatomopatológico compatible con pericarditis inespecífica, sin aislamiento bacteriano, micótico ni micobacterias en cultivo del líquido pericárdico. Se realizó laboratorio con leucocitos de 22.620 /mm<sup>3</sup>, hematocrito 27%, plaquetas 28.000 /mm<sup>3</sup>, fibrinógeno 302 mg/dl, concentración de protrombina 74%, KPTT 27 seg., perfil inmunológico (anticuerpos antinucleares y factor reumatoideo, ANCA P y C, anti Ro, anti La y crioglobulinas que resultaron negativos). Evolucionó con desaturación e infiltrados pulmonares bilaterales con signos tomográficos de sobrecarga de volumen, con hemocultivos y cultivos de muestra respiratoria de ese momento que resultaron negativos. Este cuadro de sobrecarga de volumen con poliserositis se interpretó como síndrome de diferenciación celular por ATRA, por lo cual se suspendió y realizó tratamiento con dexametasona. El cuadro finalmente resolvió y reinició ATRA a mitad de dosis.

Con respecto a los estudios por las lesiones en miembros inferiores y miembro superior derecho, se realizó ecografía doppler arterial de dichos miembros que resultaron dentro de parámetros normales. Finalmente se realizó biopsia de lesiones en miembros inferiores. Los resultados de la anatomía patológica fueron vasculitis aguda por hipersensibilidad con prominente trombosis de vasos cutáneos superficiales (Figura 2B). Realizo tratamiento antibiótico empírico con ciprofloxacina 400 mg cada 12 horas y clindamicina 600 mg cada 6 horas, además de continuar con la inducción con ATRA e idarrubicina.



**Figura 2. (A) Secuencia cronológica de imágenes fotográficas que muestran la evolución de las lesiones de pie derecho posterior al inicio de tratamiento con ATRA, de izquierda a derecha: previo al inicio de inducción, en el día 2, 15y 131 posterior al inicio de ATRA respectivamente. (B) Examen histopatológico de biopsia cutánea de lesiones de miembros inferiores en la cual se observa a nivel de la dermis superficial vasos dilatados con múltiples trombos luminales, revestidos por endotelio de características reactivas. Presenta moderada cantidad de infiltrado inflamatorio mononuclear disperso y extravasación eritrocitaria focal. Técnica de tinción de hematoxilina y eosina, aumento a 10X.**

Cursó una prolongada internación de 3 meses en la que desarrolló múltiples complicaciones: infecciones (neutropenia febril, infección asociada a catéter, candidemia, giardiasis), trombosis yugular bilateral asociada a catéter venoso central, colecistitis, síndrome de encefalopatía posterior reversible (que motivó nueva suspensión temporal del tratamiento con ATRA para luego reiniciar con dosis reducida) y polineuropatía del paciente crítico.

Tanto la poliserositis como la vasculitis en miembros tuvieron mejoría progresiva hasta resolver completamente a los 30 días aproximadamente (figura 2A).

Con respecto a la LPA, logró recuperación hematológica con diferenciación completa de serie mieloide de sangre periférica. Completó dos ciclos de consolidación con antraciclinas, citarabina y ATRA. Luego de la tercera consolidación se realizó el estudio de biología molecular PML RAR alfaque resulto no detectable. Actualmente se encuentra en mantenimiento.

## DISCUSIÓN

La vasculitis corresponde a la inflamación y necrosis de vasos sanguíneos<sup>3</sup>. Genera cambios en las paredes de los mismos, incluyendo engrosamiento, debilitamiento, estrechamiento o cicatrización. Estos cambios pueden restringir el flujo sanguíneo generando daños en distintos órganos y tejidos. La vasculitis puede ser primaria como resultado de la inflamación de los vasos sanguíneos o secundaria a afecciones subyacentes<sup>4</sup>, como consecuencia de infecciones, alergia, enfermedades autoinmunes, fármacos o neoplasias<sup>3,4,5,6</sup>.

La vasculitis secundaria a neoplasias como forma de presentación se asocia más frecuentemente al diagnóstico de enfermedades hematológicas como LMA, trastornos linfoproliferativos, síndrome mielodisplásicos y tricoleucemia, más que a tumores sólidos malignos<sup>3,5,6,7</sup>. En algunos casos, la vasculitis puede manifestarse antes del diagnóstico de una neoplasia, por lo que en aquellos en los que se presente vasculitis cutánea asociados a citopenia se debe sospechar una enfermedad neoplásica como la leucemia<sup>3</sup>. No hemos encontrado casos reportados de vasculitis asociada a la presentación de LPA en la búsqueda bibliográfica realizada.

Cabe destacar que la evolución de la vasculitis en esta paciente fue favorable logrando

recuperación ad integrum en 30 días aproximadamente, en los cuales la paciente recibió tratamiento inicialmente con ATRA, idarrubicina y esteroides. Con respecto a estos últimos, recibió tratamiento con dexametasona y suspensión temporaria de ATRA por interpretarse el cuadro de poliserositis como síndrome de diferenciación por ATRA a los 3 días de inicio, dicho cuadro también resolvió completamente con esta medida. Sin embargo queda la duda si la vasculitis cutánea que se presentó desde el inicio de la LPA, pudo haberse tratado en realidad de una vasculitis primaria. En contra de dicha posibilidad debe considerarse que las vasculitis primarias tienen una baja incidencia, lo cual hace muy improbable que el momento de inicio de ambas enfermedades poco frecuentes (vasculitis primaria y LPA) haya coincidido de forma fortuita. Además es importante remarcar que en caso de haberse tratado de una vasculitis cutánea primaria, su tratamiento esteroideo no fue el adecuado: no debería haber sido con dexametasona por 7 días, sino con dosis altas de metilprednisolona endovenosa para luego continuar con metilprednisona por vía oral en dosis decrecientes por 1 mes como mínimo. Sin embargo la vasculitis mejoró y resolvió completamente con el tratamiento de la LPA. No hubo otras modificaciones el tratamiento, no se agregaron ni suspendieron otros fármacos.

Llama la atención si fuese vasculitis primaria, el inicio de una vasculitis y LPA coincidentes en el tiempo, pero no vinculadas etiológicamente, pues ambos son entidades poco frecuentes.

Por lo antedicho creemos que es mucho más probable la asociación de la vasculitis al inicio de una enfermedad como la LPA, y podríamos entonces, considerarla como una vasculitis secundaria a la LPA.

Otros diagnósticos diferenciales de la vasculitis y poliserositis, también parecen poco probables ya que todas las serologías fueron negativas y no aparecieron otros síntomas en la evolución clínica posterior.

En la literatura revisada hay casos reportados de vasculitis en relación a la administración de ATRA, principalmente a nivel cutáneo y genital<sup>8</sup>, pero no como forma de presentación al inicio de la enfermedad.

Por este motivo la importancia de este reporte de caso pues a diferencia de lo que se expone en la literatura nuestra paciente presentó vasculitis confirmado por anatomía patológica al momento del debut de la enfermedad de LPA previo al tratamiento con

ATRA e idarrubicina.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Agriello E, Belli C, Bullorsky L, et al. Leucemia Promielocítica Aguda. Leucemias Agudas. Guías de diagnóstico y tratamiento. Edición 2019. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Sociedad Argentina de Hematología. 2019; 411-421.
2. Yanamandra U, Khadwal A, NaharSaikia U, et al. Genital vasculitis secondary to all-trans-retinoic-acid. Unexpected outcome (positive or negative) including adverse drug reactions. *BMJ*, 2016; 1-4.
3. Paydas S, Zorludemir S, Sahin B. Vasculitis and leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, 2000; 40 (1-2): 105-112.
4. Okazaki T, Shinagawa S, Mikage H. Vasculitis syndrome - diagnosis and therapy. *Journal of General and Family Medicine*. 2017; 18: 72-78.
5. Jayachandran N, Thomas J, Chandrasekhara P, et al. Cutaneous vasculitis as a presenting manifestation of acute myeloid leukemia. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2009; 12: 70-73.
6. Bachmeyer, C., Wetterwald, E., Aractingi, S. Cutaneous Vasculitis in the Course of Hematologic Malignancies. *Dermatology*. 2005; 210 (1), 8-14.
7. A, Desai A, Staszewski H, et al. An Unusual Initial Manifestation of Acute Leukemia. *The American Journal of Medicine*. 2012; 125 (12): 1173-1174.
8. Paydas S, Yavuz S, Disel U, et al. Vasculitis Associated with All Trans Retinoic Acid (ATRA) in a Case with Acute Promyelocytic Leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2003; 44 (3): 547-548.