

# Recaída molecular en leucemia promielocítica aguda. A propósito de un caso.

Molecular Relapse in Acute Promyelocytic Leukemia.  
Case Report.

Moran, Lorena<sup>1</sup>; Deana, Alejandra<sup>2</sup>; Alonso, Cristina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hematología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires.

<sup>2</sup>Sección de Hematología y Oncología Infantil, Hospital Nacional Alejandro Posadas, El Palomar, Provincia Buenos Aires.

<sup>3</sup>Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Servicio de Hematología-Oncología, Hospital de Pediatría Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

lorenaemoran@gmail.com

Fecha de recepción: 12/03/2017  
Fecha de aprobación: 19/04/2017



PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA  
Volumen 21 n° 1: 82-85  
Enero - Abril 2017

**Palabras clave:** Leucemia promielocítica aguda,  
q-RT-PCR,  
Recaída.

**Keywords:** Acute promyelocytic leukemia,  
q-RT-PCR,  
Relapse.

## Resumen

La leucemia promielocítica aguda (LPA) representa el 1% de las leucemias en general, y entre el 5-10% de las leucemias mieloides agudas (LMA) en pediatría. La edad media al momento del diagnóstico es de 7-9 años. En Argentina representa actualmente el 15 al 20% de las LMA pediátricas. La LPA tiene características clínicas y biológicas que le son propias. El uso del ácido transretinoico (ATRA) combinado con quimioterapia es el tratamiento estándar, con rangos de curación que exceden el 80% en pediatría.

Los pacientes incluidos en el protocolo GATLA LPA-2007 son monitoreados regularmente para el transcrito *PML/RARA*, en fases definidas del tratamiento. Es importante realizar la medición cuantitativa de este rearreglo molecular, ya que se ha demostrado que entre el 10-20% de los niños con LPA tratados

con una terapia basada en el uso de ATRA y quimioterapia sufrirán una recaída hematológica franca, que puede ser detectada precozmente con el monitoreo del rearreglo. Es decir que dicha situación puede ser detectada en ausencia de recaída hematológica.

El monitoreo de la enfermedad mínima residual (EMR) por RT-PCR cuantitativa (q-RT-PCR) permite identificar reaparición de cantidades mínimas de células blásticas, cuando aún representan un bajo porcentaje, no detectable por microscopía, pudiendo iniciar la terapia con trióxido de arsénico (ATO) precozmente y evitando las complicaciones por CID, hiperleucocitosis y síndrome de diferenciación asociado, características de la recaída hematológica franca. Los estudios de los grupos GIMEMA y PETHEMA han mostrado una ventaja en la sobrevida de aquellos

pacientes que inician terapia de salvataje cuando se detecta precozmente EMR (+) en ausencia de blastos al microscopio, o de signos y síntomas clínicos.

### Abstract

Acute promyelocytic leukemia (APL) in childhood currently accounts between 15% and 20% of acute myeloid leukemia (AML) cases in our country. The mean age at diagnosis is 7-9 years. LPA has its own clinical and biological characteristics. The use of all-transretinoic acid (ATRA) combined with chemotherapy is the standard treatment with survival rates exceeding 80% in pediatrics.

Patients included in the GATLA LPA-2007 protocol are regularly monitored for the *PML/RAR* rearrangement. It's very important to perform the quantitative measurement of this molecular rearrangement. Approximately 10-20% of children with APL treated with a therapy based on the use of ATRA and chemotherapy will experience an hematologic relapse, which can be detected early with molecular monitoring.

Se reporta el caso de una niña con recaída molecular de LPA haciendo hincapié en la detección por q-RT-PCR.

Such a situation can be detected in the absence of haematological relapse.

Minimal residual disease (MRD) monitoring by RQ-PCR allows identifying the presence of pathological cells when blast cells still represent a very low percentage, not detectable by standard microscopic examination. In this case, patients will be able to begin arsenic trioxide (ATO) therapy and will present fewer complications due to hyperleukocytosis and differentiation syndrome, compared with free frank hematological relapse.

Studies of GIMEMA and PETHEMA groups have shown an advantage in the survival of those patients initiating salvage therapy when MRD (+) is detected early in surveillance.

We report the case of a girl with molecular relapse of APL referring to the early detection by RQ-PCR.

### Introducción

La LPA se ha transformado en una enfermedad con altos índices de curación con los tratamientos actualmente disponibles, que combinan el uso de ATRA y quimioterapia en primera línea. La literatura internacional describe que el 85-95% de los pacientes alcanzan la curación, aunque aún ocurren recaídas en un 17-27% de los pacientes.

La LPA se caracteriza por el rearrreglo cromosómico entre el 17q21 que codifica el gen del receptor alfa del ácido retinoico (*RARA*) que se fusiona más comúnmente con el gen *PML* (leucemia promielocítica) ubicado en el 15q24, aunque puede no ser detectable en el estudio citogenético convencional. Es imprescindible verificar la presencia del *PML/RARA* al momento del diagnóstico mediante RT-PCR, ya que existe aproximadamente menos de un 1% de casos no identificables por esta técnica.

Para los pacientes con LPA el monitoreo de la EMR usando la técnica de q-RT-PCR puede predecir la recaída y permite reiniciar tratamiento con mejores oportunidades de sobrevida. La recaída molecular

se define como la reaparición del transcrito de fusión *PML/RARA* luego de la negatividad de la PCR cuantitativa (q-RT-PCR), detectada en dos muestras consecutivas de médula ósea separadas tres a cuatro semanas al menos una de otra.

Ante la presencia de recaída molecular en LPA, el paciente debe ser tratado con un esquema de tratamiento basado en ATRA y trióxido de arsénico (ATO), con el cual pueden alcanzar una segunda remisión completa en un 85% de los casos.

El objetivo de esta presentación es reportar el caso de una paciente con LPA con seguimiento molecular por q-RT-PCR y recaída molecular, con revisión de la técnica y de la bibliografía.

### Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 16 años de edad, con diagnóstico de LPA en noviembre de 2013. Recibió tratamiento según Protocolo GATLA LPA-2007, de bajo riesgo. Alcanzó la remisión hematológica lue-

go de la fase de inducción con remisión molecular luego de la segunda consolidación. Inició la fase de mantenimiento en marzo de 2014 permaneciendo en remisión durante los distintos controles de biología molecular por q-RT-PCR. Finalizó su tratamiento en abril de 2016, permaneciendo en remisión molecular completa hasta los 6 meses de haber finalizado el mismo, donde se constató en una primera médula ósea una q-RT-PCR con un informe positivo de 1 copia /5 µl (en uno de tres replicados) interpretándose dicho estudio como positivo. Con el fin de confirmar o descartar la recaída molecular, se realizó a las 6 semanas una nueva muestra con resultado positivo (dos de tres replicados). Se asumió a la paciente en recaída molecular y se inició tratamiento de rescate con ATO según Protocolo GATLA Pediátrico para LPA recaída.

#### Cuantificación de *PML/RARA* por q-RT-PCR

A partir de un microgramo de ARN obtenido de células mononucleares de médula ósea, se obtiene el ADN copia (ADNc) correspondiente, el cual se utiliza para cuantificar a la isoforma del transcripto de fusión *PML/RARA* presente al momento del diagnóstico, mediante técnicas altamente estandarizadas y consensuadas internacionalmente. El resultado se expresa como número de copias normalizado (NCN) a 10.000 copias del gen control *ABL*.

#### Discusión

Muchos estudios han identificado los factores pronóstico en LPA recaídas que inician tratamiento de rescate con ATO, entre ellos el tiempo de recaída (>18 meses del diagnóstico inicial), y aunque algunos no han demostrado mejores resultados en pacientes con recaída molecular que en aquellos con recaída hematológica, los pacientes como el aquí presentado muestran evolución favorable con mejores parámetros clínicos y de laboratorio frente al síndrome de diferenciación y con menor mortalidad relacionada a sangrados.

Sin embargo, la mayoría de los reportes avalan el seguimiento por q-RT-PCR, la consecuente detección temprana de la recaída molecular, con un mejor estado funcional del paciente, menor rango de muertes tempranas y mayor sobrevida global luego del segundo tratamiento con ATO.

#### Conclusión

La utilización de la técnica de q-RT-PCR permite la detección temprana de aquellos pacientes con LPA en recaída molecular. Esto implica arribar a un segundo tratamiento con mejores condiciones clínicas, disminuyendo la probabilidad de presentar síndrome de diferenciación y muerte por sangrado.

**Agradecemos** la colaboración en el trabajo a la Dra. Alcira Fynn, Bioquímicas Patricia Rubio y Karina Guiñazu y Técnica Adriana Medina.

#### Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

#### Bibliografía

1. Oussama Alba, Matthew A. Kutny, Anna Maria Testi, James H. Feusner, Ursula Creutzig, John Gregory Jr., Brenda Gibson, Guy Leverger, Raul C. Ribeiro, Owe Smith, Franco Locatelli and Gertjan Kaspers. Management of relapsed and refractory childhood acute promyelocytic leukemia: recommendations from an International expert panel. British Journal of Haematology, Guideline, 1-16, 2016.
2. V Mandan, P Shyamsunder, L Han et col. Comprehensive mutational analysis of primary and relapse acute promyelocytic leukemia. Leukemia. (2016) 30, 1672-1681.
3. E Lengfelder, F Lo-Coco, L Ades, M Sanz et col. Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European Leukemia Net. Leukemia. (2015) 29, 1084-1091.
4. Chendamarai E1, Balasubramanian P, George B, Viswabandya A, Abraham A, Ahmed R, Alex AA, Ganesan S, Lakshmi KM, Sitaram U, Nair SC, Chandy M, Janet NB, Srivastava VM, Srivastava A, Mathews V. Role of minimal residual disease monitoring in acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide in frontline therapy. Blood. 2012 Apr 12; 119(15):3413-9.

5. Miguel A. Sanz, David Grimwade, Martin S. Tallman, Bob Lowenberg, Pierre Fenaux, Elihu H. Estey, Tomoki Naoe, Eva Lengfelder, Thomas Büchner, Hartmut Döhner, Alan K. Burnett and Francesco Lo-Coco. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood*. 2009; 113:1875-1891.
6. Esteve J, Escoda L, Martín G, Rubio V, Díaz-Mediavilla J, González M, Rivas C, Alvarez C, González San Miguel JD, Brunet S, Tomás JF, Tormo M, Sayas MJ, Sánchez Godoy P, Colomer D, Bolufer P, Sanz MA; Spanish Cooperative Group PETHEMA. Outcome of patients with acute promyelocytic leukemia failing to front-line treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy (PETHEMA protocols LPA96 and LPA99): benefit of an early intervention. *Leukemia*. 2007 Mar;21(3):446-52.
7. Beillard E, Pallisgaard N, van der Velden VH, Bi W, Dee R, van der Schoot E, Delabesse E, Macintyre E, Gottardi E, Saglio G, Watzinger F, Lion T, van Dongen JJ, Hokland P, Gabert J. Evaluation of candidate control genes for diagnosis and residual disease detection in leukemic patients using 'real-time' quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RQ-PCR) - a Europe against cancer program. *Leukemia*. 2003 Dec; 17(12):2474-86.
8. Gabert J, Beillard E, van der Velden VH, Bi W, Grimwade D, Pallisgaard N, Barbany G, Cazzaniga G, Cayuela JM, Cavé H, Pane F, Aerts JL, De Micheli D, Thirion X, Pradel V, González M, Viehmann S, Malec M, Saglio G, van Dongen JJ. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - a Europe Against Cancer program. *Leukemia*. 2003 Dec; 17(12):2318-57.