

CAZURI CLINICE



DOI: 10.5281/zenodo.4070160

UDC: 616-006.441-06:616.155.392.8-036.11



LEUCEMIE ACUTĂ PROMIELOCITARĂ SECUNDARĂ, DEZVOLTATĂ DUPA TRATAMENTUL LIMFOMULUI NON-HODGKIN. CAZ CLINIC ȘI REVIEW AL LITERATURII.

SECONDARY ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA DEVELOPED AFTER TREATMENT OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. CLINICAL CASE AND REVIEW OF LITERATURE.

Victor Tomacinschii^{1,2}, asist.univ., student doctorand, **Maria Robu**¹, dr. în șt.med., conf. univ., **Vasile Musteață**^{1,2}, dr. în șt. med., conf. univ., **Irina Mocanu**², medic hematolog categorie superioară, **Sanda Buruiiană**¹, dr. în șt. med., conf. univ., **Natalia Sporîș**^{1,2}, asist.univ., **Veronica Feghiu**^{1,2}, medic rezident hematolog

¹ *Disciplina de hematologie, Departament Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;*

² *Centrul Hematologic, IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova.*

Rezumat

Introducere. Leucemia acută promielocitară reprezintă o leucemie acută mieloidă ce însumează aproximativ 10 % din cazurile de leucemii acute mieloidă. Leucemia acută promielocitară, de obicei, survine de novo. Apariția leucemiilor acute promielocitare secundare, după tratamentul chimioterapic are loc rar, iar dezvoltarea leucemiilor acute promielocitare secundare dezvoltate după un limfom non-Hodgkin este rară. Scopul lucrării este descrierea unui caz de leucemie acută promielocitară secundară unui limfom non-Hodgkin.

Prezentare de caz. Bărbat B, 34 ani a fost spitalizat în stare foarte gravă în cadrul Centrului Hematologic al IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova, cu diagnosticul de limfom non-Hodgkin difuz cu celula mare B, stadiu IV B, X (Ann-Arbor). Cu scop de inducere au fost efectuate 15 cure de tratament citostatic (12 cure de inducere a remisiunii, 3 de menținere) cu obținerea remisiunii parțiale. La 25 luni după debutul LNH, pacientul dezvoltă subit: anemie, trombocitopenie și leucocitoză asociată cu blastoză periferică. Pentru restadializare se efectuează aspiratul medular, care relevă 95% de blaști de tip promielocite. S-a confirmat Leucemie acută promielocitară secundară, și a fost inițiate cure de polichimioterapie de inducere a remisiunii, fără eficacitate. Decesul a survenit, precoce, la etapa de inducere, ceea ce corespunde cu datele literaturii.

Concluzii. Leucemiile acute promielocitare secundare limfoamelor non-Hodgkin sunt entități nozologice rarissime în practica clinică, ce pot fi asociate efectului negativ al tratamentului cu derivați de tenoposid cu un prognostic nefavorabil și o mortalitate înaltă.

Cuvinte-cheie: leucemie acută promielocitară secundară, limfom non-Hodgkin, hemopatii maligne secundare.

Abstract

Background. Acute promyelocytic leukemia is an acute myeloid leukemia that accounts approximately 10% of acute myeloid leukemia cases. Acute promyelocytic leukemias usually appears as a de novo finding. The occurrence of secondary acute promyelocytic leukemias after chemotherapy is rare, and the development of secondary acute promyelocytic leukemias after a non-Hodgkin lymphoma is casuistic. The objective of the study is to describe a case of secondary acute promyelocytic leukemia developed after non-Hodgkin lymphoma therapy.

Clinical case. Male B, 34 years old, hospitalized in a critical condition in the Hematological Center of the Institute of Oncology, Chișinău, Republic of Moldova, with diffuse large B cell lymphoma, stage IV B, X (Ann-Arbor). With the purpose of remission induction, 15 cycles of chemotherapy were performed (12 cycles of remission induction, 3 cycles of maintenance therapy) obtaining a partial remission. 25 months after the onset of the non-Hodgkin lymphoma, the patient experienced: anemia, thrombocytopenia and leukocytosis associated with peripheral blastosis. For restadiation a bone marrow aspiration was performed, which reveals 95% of promyelocyte-type blasts. Secondary acute promyelocytic leukemia was confirmed, remission induction chemotherapy was initiated, but, still the result proved no efficacy. The death occurred early in induction, which corresponds with literature data.

Conclusion. Secondary acute promyelocytic leukemias developed after non-Hodgkin lymphomas therapies are rare nosological entities in clinical practice, which are associated with the negative effect of treatment with anthracyclines or tenoposide derivatives, resulting in unfavorable prognosis and high mortality.

Keywords: secondary acute promyelocytic leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, secondary hematologic malignancies.

Introducere

Leucemia acută mieloidă secundară terapiilor antitumorale anterioare (LAMs) este o entitate nozologică ce se dezvoltă secundar tratamentului chimioterapic sau radioterapic al

unei tumori anterioare. Leucemia acută promielocitară (LAP) reprezintă un subtip al leucemiilor acute mieloidă (LAM) și constituie 10% din toate leucemiile acute mieloidă nou diagnosticate [1]. Leucemia acută promielocitară secundară

(LAPs) este diagnosticată mult mai rar prin coraport cu cazurile de novo și constituie 2,7 % din totalul LAMs [2]. Cel mai des LAPs se asociază cu un istoric de cancer al glandei mamare și neoplasmelor limfoproliferative cronice. Actualmente la nivel global mai puțin de 300 de cazuri de LAPs sunt descrise în literatură [3]. Având în vedere în raportările excepționale ale cazurilor în cadrul centrelor hematologice, LAPs rămâne o provocare atât în diagnosticarea cazurilor cât și în stabilirea unei conduite optime.

Pacienți și metode

Prezentăm, cu obținerea consimțământului informat al pacientului, cazul unui bărbat B, de 34 ani ce a fost spitalizat în decembrie 2017 în cadrul Centrului Hematologic al IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova, în stare foarte gravă prezentând: astenie generală marcată, pierdere ponderală - 7 kg în ultimele 6 luni, transpirații abundente, dispnee de repaos, ortopnee, clasă mMRC-4 (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale), tuse seacă, adenopatii periferice cervicale și axilare bilateral. La examenul obiectiv al pacientului s-a determinat: poliadenopatie cervicală bilaterală cu dimensiuni 2,0-2,5 cm în diametru precum și adenopatie axilară bilaterală - 2,5 cm în diametru. În regiunea anterioară a cutiei toracice s-a depistat o formațiune tumorală fixă dur-elastică cu efect de plus țesut cu dimensiuni de 3,0x4,5 cm (ulterior stabilită prin examen imagistic ca fiind concreșterea ganglionilor limfatici mediastinali în osul sternal și țesuturile moi ale cutiei toracice, parasternal de dreapta).

A fost efectuată biopsia ganglionului limfatic axilar pe dreapta obținând următoarea descriere microscopică: în parenchimul nodulului limfatic se observă proliferare tumorală limfoidă malignă constituită din celule de talie mare cu atipii cito-nucleare moderate - nuclei mari, veziculoși, clivați, cu nucleoli frecvenți centrali sau excentrici. Sunt prezente și celule mari cu nuclei ovali și un singur nucleol eozinofil. Central sunt limfocite mici reactive. Imunohistochimic celulele tumorale exprimă: CD45-reacție pozitivă membranară, de intensitate înaltă, difuză; CD20-reacție pozitivă membranară, de intensitate moderată, difuză; CD30-reacție pozitivă membranară; ALK-reacție negativă; PCK- reacție negativă; HBM-45-reacție negativă. În baza cercetărilor morfologice și imunohistochimice a fost stabilit diagnosticul de Limfom difuz cu celula mare B,

imunofenotip: CD20+, CD45+, CD30+, ALK-.

Pentru determinarea gradului de extindere a procesului tumoral au fost efectuate: radiografia organelor cutiei toracice, ultrasonografia organelor abdominale, hemograma, testele biochimice. Astfel, a fost stabilit diagnosticul clinic: limfom non-Hodgkin (LNH) difuz cu celulă mare B cu afectarea ganglionilor limfatici periferici cervicali, axilari bilateral, ai mediastinului, osului sternal, țesuturilor moi ale cutiei toracice parasternal pe dreapta. Stadiu IV B, X (Ann-Arbor). Sindrom de compresie a venei cave superioare. Pleurezie exudativă bilaterală.

În plan de tratament, inițial, după indicații vitale a fost administrat 1 g de Ciclofosamidă asociat cu 3 puncții pleurale succesive cu evacuarea totală a 2 litri de transsudat cu aspect chilos. Ulterior, după ameliorarea clinică a pacientului a fost efectuată polichimioterapia (PChT) de inducere, în total - 12 cure de PChT de tip: 6 cure tip - R-CHOP (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristin, prednisolon); și 6 cure tip - CHOEP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristin, etoposide, prednisolon). Însă remisiunea completă nu a fost obținută, rămânând o formațiune restantă 7x2 cm în mediastinul anterior. Astfel s-a constatat doar remisiune parțială conform criteriilor Cheson 2008 [4]. Apoi, s-au administrat încă 3 cure de polichimioterapie: CHOEP; CEP (ciclofosamidă, etoposide, prednisolon); COP (ciclofosamidă, vincristin, prednisolon), după care a fost preconizată efectuarea radioterapiei la focarele tumorale reziduale, însă pacientul nu s-a prezentat la tratamentul planificat.

Pacientul revine în ianuarie 2020 (după 6 luni), cu un sindrom astenic pronunțat, sindrom hemoragic cutaneo-mucos extins, manifestat prin peteșii și echimoze pe piele și mucoase, hemoragii gingivale periodice, hiperplazie gingivală. Din analiza generală de sânge: Hemoglobina-99 g/l; Eritrocite- $3,0 \times 10^{12}/l$; Leucocite- $63,6 \times 10^9/l$; Trombocite- $15 \times 10^9/l$; Celule blastice-93%; Mielocite-1%; Limfocite-1%; Monocite-5%; VSH-21 mm/h. A fost suspectată avansarea procesului limfoproliferativ, însă la efectuarea puncției sternale în medulogramă, neașteptat, s-au constatat 95% de celule blastice de tip promielocite (Figura 1). Astfel, a fost stabilit diagnosticul de LAP conform clasificării franco-americano-britanice (F.A.B.) cu caracter secundar, dezvoltată la 25 luni după tratamentul chimioterapic efectuat în legătura cu LNH. Cu scop de inducere a remisiunii a fost administrată terapia cu utilizare de Acid All-Trans-retinoic

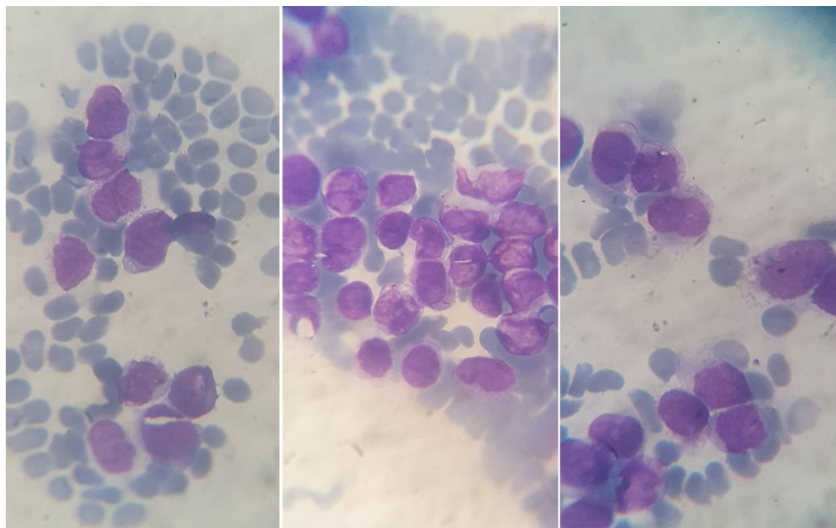


Figura 1. Aspiratul medular al pacientului. Se vizualizează multiple celule blastice de tip promielocite (x100).

(ATRA) în asociere cu Citarabină și Antracicline, paralel a fost administrat tratament transfuzional, hemostatic și antibacterian complex. Totuși, starea clinică a pacientului a fost în continuă agravare și în februarie 2020, pe fundalul refractar la tratamentul administrat, la a 10-a zi după stabilirea diagnosticului de LAPs, a survenit decesul pacientului prin dezvoltarea edemului pulmonar.

Rezultate și discuții

LAMs sunt tumori maligne ale sistemului hematopoietic ce se dezvoltă secundar din progresia unor sindroame mielodisplazice sau drept consecință a utilizării chimioterapiei sau radioterapiei pentru tratamentul unei tumori primare [5]. Multiple cazuri de LAMs sunt descrise atât de autori internaționali cât și autohtoni [6, 7, 8]. LAPs reprezintă aproximativ 2% din totalul cazurilor de LAMs. Se presupune că expunerea la agenți toxici ce dereglează integritatea acidului dezoxiribonucleic, anumite preparate citotoxice sau expunerea la iradierea ionizantă predispune la dezvoltarea ulterioară a neoplasmelor mieloides inclusiv sindroame mielodisplazice, sindroame mieloproliferative și leucemii acute [9]. LAPs a fost raportată dezvoltându-se drept urmare a unei varietăți de tratamente citostatice pentru diferite neoplasme cu localizare diversă. Tipic, LAPs se dezvoltă rapid cu o perioadă latentă medie ce variază între 25-32 luni. În același timp sunt descrise cazuri cu apariție timpurie între prima și cea de a 2-a tumoare - 4 luni, precum și viceversa - 276 luni [9, 10, 11, 14]. Spre deosebire de celelalte forme de leucemii acute mieloides secundare în cazul LAPs nu se atestă apariția fazei preleucemice sub forma de sindrom mielodisplazic, boala debutând brusc, în fază leucemică [8]. Majoritatea LAPs se dezvoltă ca urmare a tratamentelor tumorilor solide. În două serii de cazuri cele mai frecvente tumori care s-au asociat cu LAPs au fost: cancerul mamar (44-60%), urmat de LNH (15-17%), limfomul Hodgkin (2-10%); cancerul pulmonar (4-5%), și alte neoplasme maligne (19-27%) [1].

Printre factorii de risc pentru transformarea leucemică secundară se enumeră utilizarea în special a preparatelor inhibitorii de topoizomerază II, precum și iradierea ionizantă în

urma curelor de radioterapie. Pentru LAP și LAPs este specifică dezvoltarea translocăției echilibrate t(15;17) cu apariția transcriptului PML-RAR α (promyelocytic leukemia/retinoic acid receptor alpha) [13]. Etoposidul, medicament ce a fost utilizat și în cazul pacientului descris, are drept mecanism de acțiune inhibiția topoizomerazei II, iar prin aceasta favorizează inhibarea reunirii lanțului dublu catenar de ADN. Această întârziere poate favoriza totodată și dezvoltarea rupturilor patologice de ADN. Riscul de dezvoltare a LAPs corelează în dependență de doza administrată. Pentru etoposide, doze sumare mai mari de 2000 mg/m² s-au asociat cu un risc sporit de apariție a LAPs, însă datorită numărului redus de pacienți sensibilitatea acestei corelații este fragilă [14]. Pacientul descris în cadrul cazului clinic a acumulat o doză sumară de etoposide utilizată în tratamentul LNH de 2100 mg.

Tabloul clinic al cazurilor de LAPs nu diferă de tabloul clinic al LAP, predominând sindromul hemoragic cutaneo-mucos avansat [9, 10, 16]. Conduita cazurilor de LAP și LAPs nu ar trebui să difere. În plan de inducere se recomandă utilizarea protocoalelor ce conțin ATRA în asociere cu regimul 7+3 sau protocolul AIDA [2]. Eficacitatea tratamentului cazurilor de LAPs este dramatic influențată de rata de mortalitate precoce (53%) în perioada de inducere [16]. În cazul pacienților la care se reușește obținerea remisiunii complete ratele de supraviețuire globală sunt comparabile cu cazurile de novo de leucemie acută promielocitară [10].

Concluzii

LAPs reprezintă patologii aparent rare în practica medicului hematolog. Recunoașterea precoce a patomorfozei tumorale este esențială în diagnosticarea și tratamentul cazului. Se presupune că un anumit rol în transformarea leucemică secundară îl joacă inhibitorii de topoizomerază II precum și utilizarea tratamentului radioterapeutic în tratamentul primului neoplasm. Fenotipul LAPs nu diferă de cel al LAP de novo, iar gestionarea unui caz de LAPs trebuie să includă aceleași strategii terapeutice ca și în cazul LAP.

Bibliografie

1. Rashidi A, Fisher SI. Therapy-related acute promyelocytic leukemia: A systematic review. *Med Oncol.* 2013;30(3):1-10. doi:10.1007/s12032-013-0625-5
2. Godley LA, Larson RA. Therapy-Related Myeloid Leukemia. *Semin Oncol.* 2008;35(4):418-429. doi:10.1053/j.seminoncol.2008.04.012
3. Larson R; Richard PK. Therapy-Related Acute Promyelocytic Leukemia. In: *Acute Promyelocytic Leukemia.* Springer. 2018; Cham, 2018:231-242. doi:10.32388/18sstw
4. Cheson BD. New Staging and Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Lymphoma. *Radiol Clin North Am.* 2008. doi:10.1016/j.rcl.2008.03.003
5. Corcimaru I. Hematologie. CEP Medicina; 2007.
6. Oleinicova, E., Corcimaru, I., Iacovleva, I. et al. Dezvoltarea tumorilor maligne secundare la pacienții cu Limfom Hodgkin. *Bul Acad Științe a Mold Științe Medicale.* 2007;13(4):276-278.
7. Oleinicova E, Corcimaru I, Iacovleva I, et al. Tumori maligne secundare metacrone și sincrone la pacienții cu limfomul Hodgkin. *Analele Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”.* 2013;14(3):464-470.
8. Bertoli S, Sterin A, Tavitian S, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment of lymphoid malignancies. *Oncotarget.* 2016;7(52):85937-85947. doi:10.18632/oncotarget.13262
9. Beaumont M, Sanz M, Carli PM, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2003;21(11):2123-2137. doi:10.1200/JCO.2003.09.072
10. Andersen MK, Larson RA, Mauritzson N, Schnittger S, Jhanwar SC, Pedersen-Bjergaard J. Balanced chromosome abnormalities inv(16) and t(15;17) in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: Report from an international workshop. *Genes Chromosom Cancer.* 2002;33(4):395-400. doi:10.1002/gcc.10043
11. Ammatuna E, Montesinos P, Hasan SK, et al. Presenting features and treatment outcome of acute promyelocytic leukemia arising after multiple sclerosis. *Haematologica.* 2011;96(4):621-625. doi:10.3324/haematol.2010.036657
12. Rowley JD, Olney HJ. International Workshop on the relationship of prior therapy to balanced chromosome aberrations in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: Overview report. *Genes Chromosom Cancer.* 2002;33(4):331-345. doi:10.1002/gcc.10040
13. Joannides M, Mays AN, Mistry AR, et al. Molecular pathogenesis of secondary acute promyelocytic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1). doi:10.4084/

MJHID.2011.045

14. Haupt R, Fears TR, Heise A, et al. Risk of secondary leukemia after treatment with etoposide (VP-16) for Langerhans' cell histiocytosis in Italian and Australian-German populations. *Int J Cancer*. 1997;71(1):9-13. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19970328)71:1<9::AID-IJC3>3.0.CO;2-Y
15. Pulsoni A, Pagano L, Lo Coco F, et al. Clinicobiological features and outcome of acute promyelocytic leukemia occurring as a second tumor: The GIMEMA experience. *Blood*. 2002;100(6):1972-1976. doi:10.1182/blood-2001-12-0312
16. Larson RA, Le Beau MM. Prognosis and therapy when acute promyelocytic leukemia and other "Good Risk" Acute myeloid leukemias occur as a therapy-related myeloid neoplasm. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1). doi:10.4084/MJHID.2011.032

Recepționat – 09.08.2020, acceptat pentru publicare – 05.10.2020

Autor corespondent: Victor Tomacinschii, e-mail: victortom26@gmail.com

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Tomacinschii V., Robu M., Musteață V., Mocanu I., Buruiană S., Sporiș N., Feghiu V. Leucemie acută promielocitară secundară, dezvoltată după tratamentul limfomului non-Hodgkin. Caz clinic și review al literaturii. [Secondary acute promyelocytic leukemia developed after treatment of non-Hodgkin's lymphoma. Clinical case and review of literature.] *Arta Medica*. 2020;76(3):115-118.