

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA NA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA¹

Janaína Corassa², Matias Nunes Frizzo³

¹ Estudo desenvolvido na Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul.

² Estudante do Curso de Biomedicina da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul.

³ Professor da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul.

INTRODUÇÃO

A Leucemia Promielocítica Aguda (LPMA) é o subtipo M3 da Leucemia Mielóide Aguda (LMA). Esta última, é caracterizada por apresentar um grupo de doenças clonais, com proliferação exacerbada dos progenitores hematopoéticos, os quais possuem a produção sanguínea comprometida e não perpetuam a linhagem de maturação celular, acarretando, portanto, em células imaturas na medula óssea e no sangue periférico (Benício; Rego, 2014).

A proliferação clonal na medula óssea provoca o acúmulo de promielócitos, desencadeada pela translocação gênica entre os braços longos dos cromossomos 15 e 17 (t(15;17)(q22;q12)), ativam a cascata de coagulação, causando desequilíbrio fisiológico. Este, pode ocorrer através da ativação de Fator Tecidual (FT), expressão de plasminogênio tecidual endotelial (tPA) e uroquinase (Araújo, 2022; Mantha; Tallman; Soff, 2016).

Neste sentido, a Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) na LPMA é caracterizada pelas complicações na hemostasia, sendo estas, relacionadas à trombose, mas principalmente à hemorragia. Os biomarcadores como Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa), contagem de plaquetas, fibrinogênio e D-Dímero são utilizados para caracterização laboratorial do mecanismo de coagulopatia, evidenciando o quadro de CIVD (Mantha; Tallman; Soff, 2016; Rintels, 2019).

Neste sentido, ressaltamos a necessidade de descrever a fisiopatologia envolvida e as aplicabilidades de biomarcadores laboratoriais de hemostasia relacionados ao processo patológico da LPMA, tendo em vista que trata-se de uma emergência hematológica, temática a qual pode ser incluída na Agenda 2023, através do Objetivo de Desenvolvimento Sustentável (ODS) número 3, Saúde e Bem Estar.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa da literatura. O levantamento de artigos científicos aconteceu mediante a busca nas bases de dados PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), ScienceDirect, Biblioteca Virtual em Saúde e Biblioteca Cochrane, por meio dos descritores em Ciências da Saúde (DeCs): “*disseminated intravascular coagulation*”, “*acute promyelocytic leukemia*”, “*biomarkers*” e “*hemostasis*”.

Os critérios de inclusão estabelecidos para a seleção dos artigos científicos são: artigos publicados nos últimos 10 anos, compreendendo o período de 2013 a abril de 2023, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os critérios de exclusão foram artigos fora do período citado ou que foram excluídos do estudo após leitura do resumo/abstract ou leitura na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O mecanismo genético responsável pelas alterações cromossômicas ainda não foi completamente elucidado, sabe-se que há um forte componente genético resultante da fusão do gene da Leucemia Promielocítica (PML), localizado no cromossomo 15, com o gene Receptor Alfa do Ácido Retinóico (RAR α), localizado no cromossomo 17, resultando em uma translocação entre os cromossomos 15 e 17 (t(15:17)(q22;q21)). Contudo, estima-se que a proteína gerada (PML-Rar α) induz a interrupção da maturação das células sanguíneas, interferindo, na diferenciação da linhagem celular mielóide, detendo os precursores no estágio promielocítico, que podem ser observadas na medula óssea e no sangue periférico (Baba *et al.*, 2019).

Hodiernamente, a LPMA apresenta prognóstico favorável quando precocemente identificada e devidamente tratada com ácido all-trans retinóico (ATRA), visto que outros quimioterápicos não possuem o mesmo efeito em cursar para quadros de remissão completa. Contudo, a incidência de morte hemorrágica precoce na LPMA é de 10% a 20%, causada por distúrbios hemostáticos relacionados a CIVD, principalmente relacionada a sangramento pulmonar ou intracraniano, especificamente relacionados com o atraso no diagnóstico e identificação da patologia (Mantha; Tallman; Soff, 2016).

Uma complicação secundária devido à LPMA é a CIVD, caracterizada pela estimulação de fatores pró-coagulantes, relacionado ao comprometimento das vias anticoagulantes. Tendo em vista que o sistema de coagulação está em constante estímulo, podem ser desencadeadas hemorragias pelo consumo elevado de fatores de coagulação e

plaquetas, como também, trombozes sistêmicas, devido ao excesso de trombina. Em função do desequilíbrio na hemostasia, as taxas de mortalidade estão especialmente relacionadas ao atraso no diagnóstico e na identificação da patologia como um fator agravante no contexto clínico da LPMA (Andrade *et al.* 2021).

Na LPMA, a CIVD e a hiperfibrinólise primária são fatores que corroboram no agravo da patologia. Os promielócitos característicos da LPMA e outras micropartículas, possuem FT, que é ativado pela proteína alfa, do gene RAR α . Desse modo, o FT é liberado, ligando-se ao fator VII e ativando-o (VIIa). Esse complexo ativa tanto o fator IX quanto o fator X. Este último, ao ser ativado, converte protrombina em trombina, a qual consequentemente, quebra o fibrinogênio em fibrina. Logo, instala-se uma coagulopatia de consumo, reduzindo fatores de coagulação de fibrinogênio (Mantha; Tallman; Soff, 2016).

O diagnóstico laboratorial, por sua vez, se dá por meio de sintomas clínicos. Logo, o primeiro exame solicitado a partir dos sinais clínicos é o hemograma, devido a sua capacidade de análise morfológica, maturativa e de diferenciação celular. Sendo assim, na LPMA os promielócitos podem se apresentar com grânulos azurófilos em abundância (variante hipergranular), ou pouco/nenhum grânulo (variante hipogranular), e bastonetes de Auer devido à fusão dos grânulos azurófilos. Ademais, os corpos/bastões de Auer podem se juntar, formando feixes, chamados *faggot cels* (Araújo, 2022; Delfino, 2022; Rintels, 2019).

Laboratorialmente, o diagnóstico de CIVD é realizado por intermédio da avaliação de hemostasia, por meio de exames inespecíficos, mas que refletem o desequilíbrio fisiopatológico. O TP e o TTPa apresentam-se prolongados; paralelamente a estes, através do hemograma, é possível realizar a contagem de plaquetas, para confirmar a trombocitopenia característica. Ademais, é pertinente realizar dosagens de fibrinogênio e D-dímero, contudo, vale ressaltar que os exames devem ser analisados em conjunto, visto que de forma isolada, não são suficientes para contribuir com o diagnóstico (Andrade *et al.* 2021).

Na patogênese da LPMA, três pró-coagulantes exercem suas funções, são eles, o FT, quem além de atuar na ativação de fatores de coagulação, também é pró-coagulante de tecidos normais e malignos, o receptor de membrana de fator V, provocando um significativo aumento em sua atividade, e uma cisteína proteinase descrita em tecidos malignos, que sozinha, consegue ativar o fator X. Todavia, promielócitos leucêmicos liberam citocinas inflamatórias, entre elas, pacientes com CIVD liberam mais IL-1 β em comparação àqueles

que não possuem esse fator agravante, havendo, dessa forma, mais uma fonte indutora de pró-coagulantes de FT pelas células endoteliais (Silva; Hashimoto, 2006).

Nesse sentido, a mortalidade é notória em pacientes diagnosticados com LPMA, agravada pelo processo patológico envolvendo a CIVD. Além disso, leucocitose, creatinina elevada, o avanço da idade e hipofibrinogenemia são fatores de risco marcantes, os quais, devidamente reconhecidos, permitem o início precoce do tratamento com ATRA, objetivando estabilizar a coagulopatia característica dessa patologia e o avanço do processo leucêmico (Rintels, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A CIVD na LPMA é considerada uma emergência hematológica, tendo em vista que os promielócitos resultantes da leucemia em questão, através da expressão de FT, são capazes de ativar a cascata de coagulação, comprometendo a hemostasia geral, evoluindo para hemorragias e/ou trombozes e atuando como um fator de agravo no quadro clínico, visto que se trata de um processo sistêmico.

Logo, ao considerar que os biomarcadores dosados *in vitro* reproduzem a condição na qual o paciente se encontra, o diagnóstico laboratorial eficaz, em conformidade com a qualidade e agilidade na análise hematológica, corroboram para o prognóstico e direcionamento das ações clínicas para o paciente. Desse modo, marcadores de hemostasia podem estimar, laboratorialmente, o estado fisiopatológico da coagulopatia, contribuindo para regredi-la, tendo em vista a rápida evolução da doença.

Palavras-chave: Leucemia promielocítica aguda; coagulação intravascular disseminada; biomarcadores; prognóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENÍCIO, Mariana T. de L.; REGO, Eduardo M. Capítulo 39: Leucemia Mieloide Aguda no Adulto. *In*: ZAGO, Marco A.; FALCÃO, Roberto P.; PASQUINI, Ricardo. **Tratado de Hematologia**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. p. 343-349.

ARAÚJO, Esther A. D. de. **Leucemia promielocítica aguda: do histórico ao tratamento**. 2022. 50p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade

Federal da Paraíba, João Pessoa, 2022. Disponível em:

<https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/50465>. Acesso em: 26 abr. 2023.

MANTHA, Simon; TALLMAN, Martin S.; SOFF, Gerald A. What's new in the pathogenesis of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia?. **Curr Opin Hematol**. [S.l.], v. 23, n. 2. p. 121-126, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26760586/>. Acesso em: 26 abr. 2023.

RINTELS, Peter. Leucemia Mielóide Aguda. In: FERRI, Fred F. **Oncologia e Hematologia - Recomendações Atualizadas de Diagnóstico e Tratamento**. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. p. 183-190. Disponível em:

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595150584/>. Acesso em: 28 abr. 2023.

MEJÍA-BURITICÁ, Leonardo; TORRES-HERNÁNDEZ, José D.; VÁSQUEZ, Gonzalo de. Leucemia promielocítica aguda. Estado del arte. **IATREIA**, Medellín, v. 34, n. 1, p. 42-53, 2021. Disponível em:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932021000100042.

BABA, Shahid M. *et al.* Pathogenetic implication of fusion genes in acute promyelocytic leukemia and their diagnostic utility. **Clin Genet**, [S.l.], v. 95, n. 1, p. 41-52, jan. 2019.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29700805/>. Acesso em 27 abr. 2023.

DELFINO, Caroline de O. S.; GOMES, Alessandra H.; MARTINS, Suellen R. **Diagnóstico laboratorial da leucemia promielocítica aguda**. 2022. 21 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Instituição de Ensino Superior UNA, Belo Horizonte, 2022. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/29003>.

ANDRADE, Alice M. M. de *et al.* Coagulação intravascular disseminada: uma abordagem diagnóstica. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 100, n. 4, p. 366-374, jul./ago. 2021.

Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/185363>. Acesso em: 28 abr. 2023.

SILVA, Paulo H. da; HASHIMOTO, Yoshio. **COAGULAÇÃO** Visão Laboratorial da Hemostasia Primária e Secundária. 1.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2006. p. 82-85.