Akut promyelocytleukemi – Diagnostik och symptombild

Fortbildningskurs

Sören Lehmann

Acta Medica Scandinavica. Vol. CLIX, fasc. III, 1957.

From the Medical Department A, Rikshospitalet, Oslo. Physician in chief: Professor P. A. Owren.

Acute Promyelocytic Leukemia.

By

LEIF K. HILLESTAD.

(Submitted for publication August 13, 1957.)

Summary.

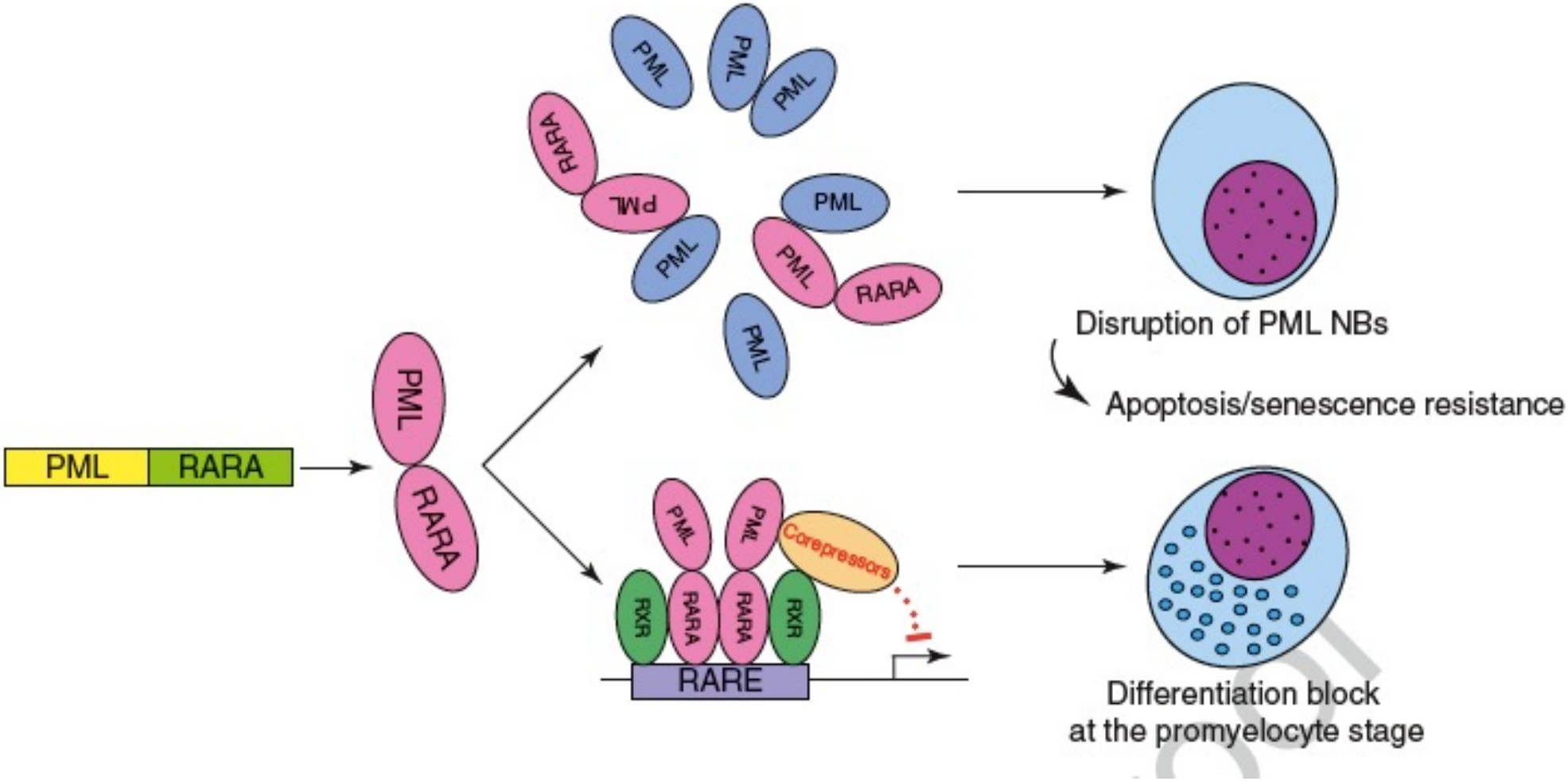
Evidence is presented for the existence of a special type of acute myelogenous leukemia. Three cases are described, characterized by 1) a very rapid fatal course of only a few weeks' duration, 2) a white blood cell picture dominated by promyelocytes, 3) a severe bleeding tendency due to fibrinolysis and thrombocytopenia, 4) a normal ESR, probably caused by the reduced fibrinogen concentration in the plasma.

It is suggested that this type is named acute promyelocytic leukemia. It seems to be the most malignant form of acute leukemia.

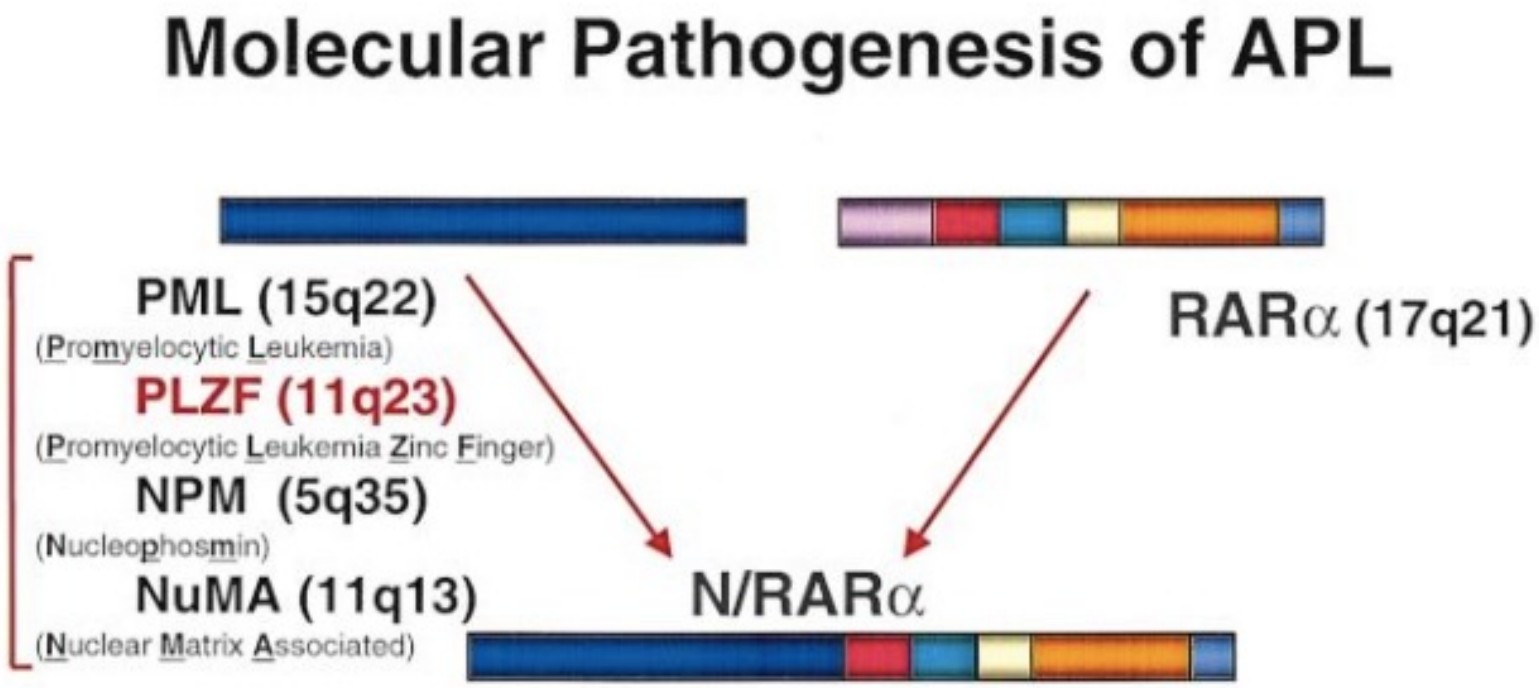
APL

- Relativt ovanlig subtyp av AML i Sverige
  - 3-4 % av AML fallen i Sverige (cirka 15 fall per år) – Sydeuropa rapporterar 10-15 %, Brasilien, Mexico rapporterar upptill 25% av AML fallen
- En sjukdom alla hematologer måste kunna och veta hur man handlägger initialt – ett hematologiskt **”medical emergency”** p g a hög risk för **tidig död**
- Karakteriseras av kromosontranslokationen **t(15;17)**
- Translokationen ger upphov till ett fusionsprotein som har patogenetisk betydelse för uppkomsten av sjukdomen: **PML-RARα**
- APL är en sjukdom med mycket god chans **bot**

Molekylär mekanism

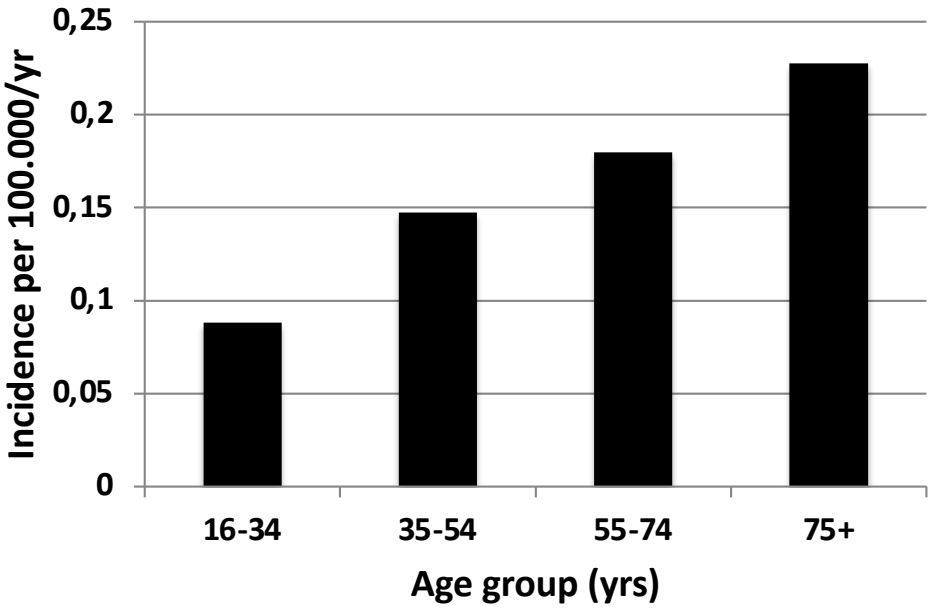


Finns andra fusionspartners till *RARA* – dock ovanligt

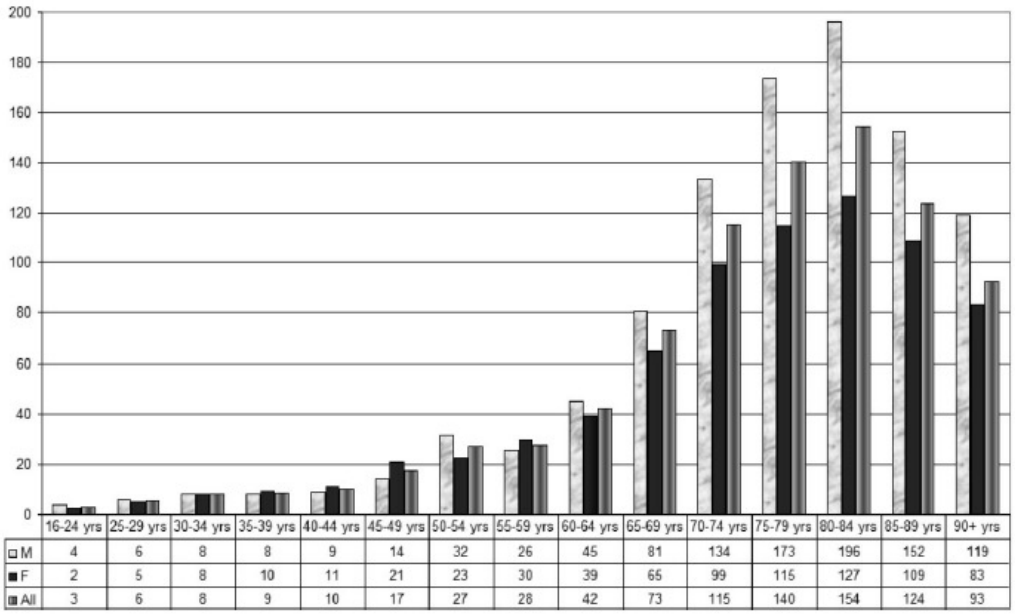


- Olika känslighet för differentieringsterapi (*PLZF* fusion ATRA resistent)
- Finns även kryptiska *PML-RARA* fusioner som ej syns på cytogenetik

APL incidens I Sverige



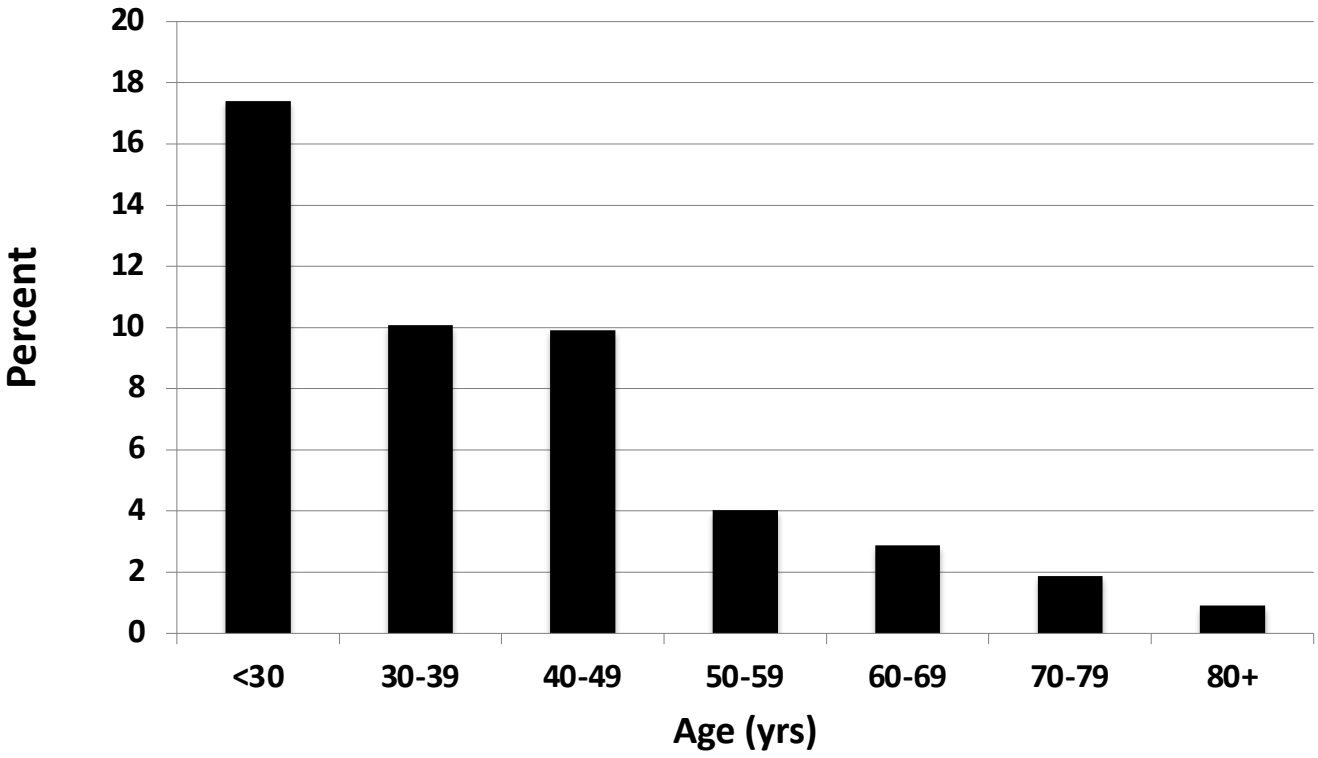
APL



	16-24 yrs	25-29 yrs	30-34 yrs	35-39 yrs	40-44 yrs	45-49 yrs	50-54 yrs	55-59 yrs	60-64 yrs	65-69 yrs	70-74 yrs	75-79 yrs	80-84 yrs	85-89 yrs	90+ yrs
M	4	6	8	8	9	14	32	26	45	81	134	173	196	152	119
F	2	5	8	10	11	21	23	30	39	65	99	115	127	109	83
All	3	6	8	9	10	17	27	28	42	73	115	140	154	124	93

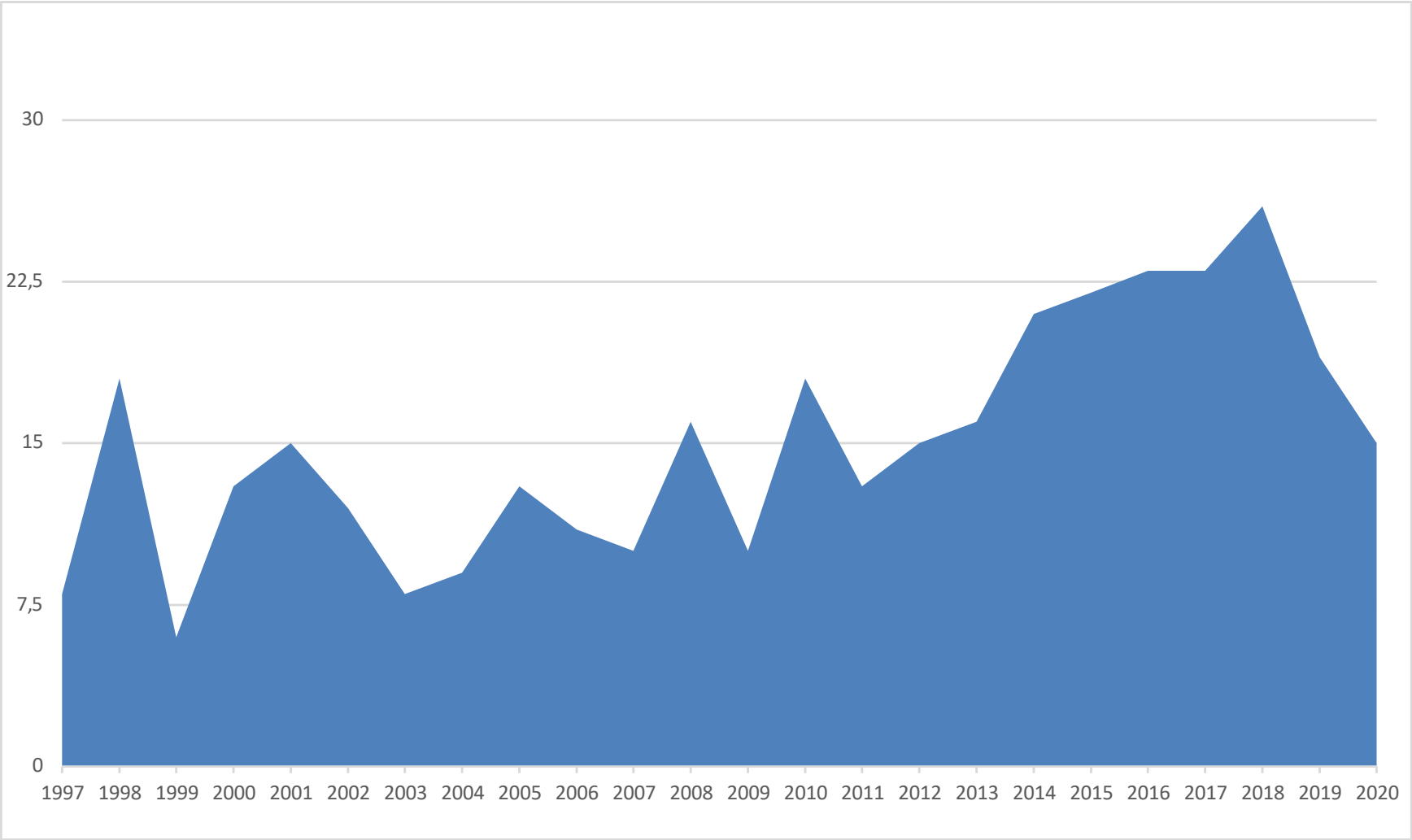
AML

Andel APL av AML totalt



Leukemia 2011

APL fall i Sverige per år 1997-2020



Klinisk bild – APL-specifikt

- Ålder
  - Mycket ovanligt < 10 år, jämfört med non-APL AML relativt stadig incidens med stigande ålder
  - Medianålder cirka 55 år
- Debutsymptom
  - Allmänsymptom (trötthet, feber)
  - Blödning (65-95% i olika studier)
    - Hudblödning och slemhinneblödning och näsblödning vanligast, även hematuri, gynblödningar
    - Intracerebral blödning vanligaste letala, även lungblödning letal

Klinisk bild – APL-specifikt

- Koagulation
  - Blödningsbenägenhet viktigaste kliniska kännetecken för APL
  - Fibrinolys typiskt, klassisk DIC ovanligt
- Lab
  - Leukopeni vanligt!
  - LPK >10 är ett högriskkriterium
  - Lågt fibrinogen vanligt!
- APL misstanke vid
  - Akutleukemimisstanke inklusive lågt LPK i kombination
  - Blödningar (ofta utan att trombocyterna är väldigt låga)
  - Lågt fibrinogen
  - Morfologisk misstanke

Var söker APL patienterna?

First health care contact	ED	Hemorr ED	All
Primary Care	6 (21%)	4 (33%)	36 (48%)
Emergency ward/hospital	17 (61%)	8 (67%)	25 (33%)
Gynecology	0	0	5 (7%)
Dentist	1 (4%)	0	3 (4%)
ENT	1 (4%)	0	1 (1%)
Control for non-related reason	0	0	4 (5%)
Other	3 (11%)	0	1 (1%)

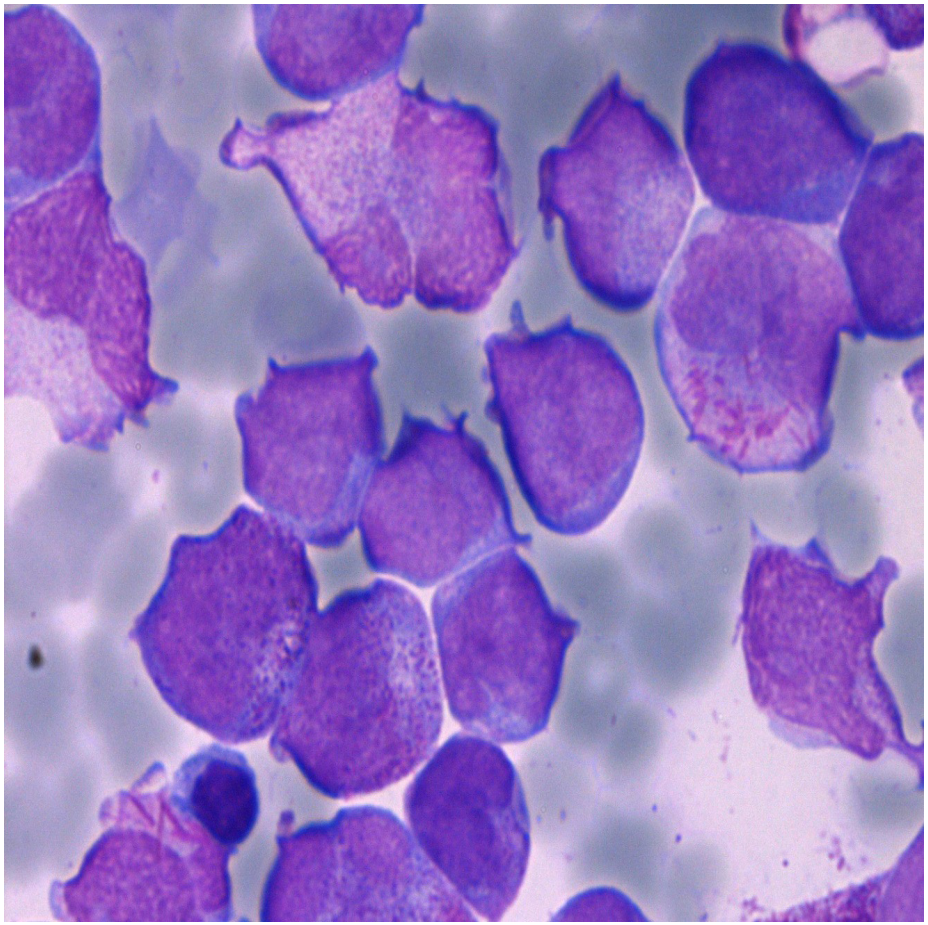
Medianvärden hos APL patienter vid ankomst till hematologisk klinik

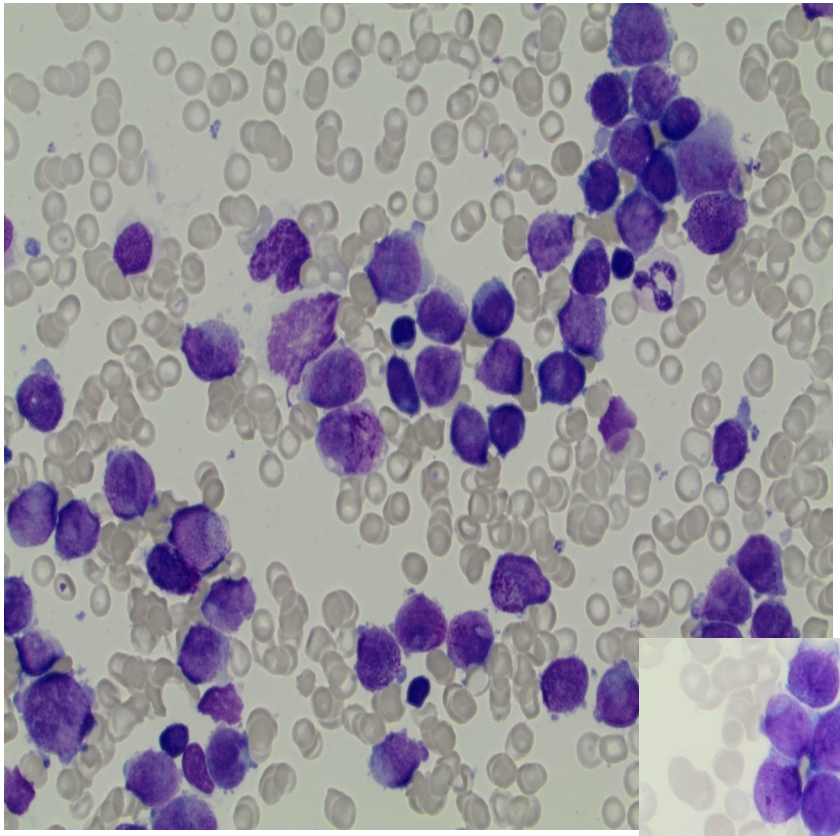
Labparameter	Median
Hemoglobin (g/L)	98 (41-151)
LPK (1 x 10^9/L)	1,8 (0,2-217)(medel 12)
TPK (1 x 10^9/L)	36 (4-336)
LD (microcat/L)	4,4 (2.8-64)
Fibrinogen (g/L)	1,4 (0.6-4.9)
INR	1,1 (0,8-1,6)
AT-III	107 (55-127)

Diagnostik

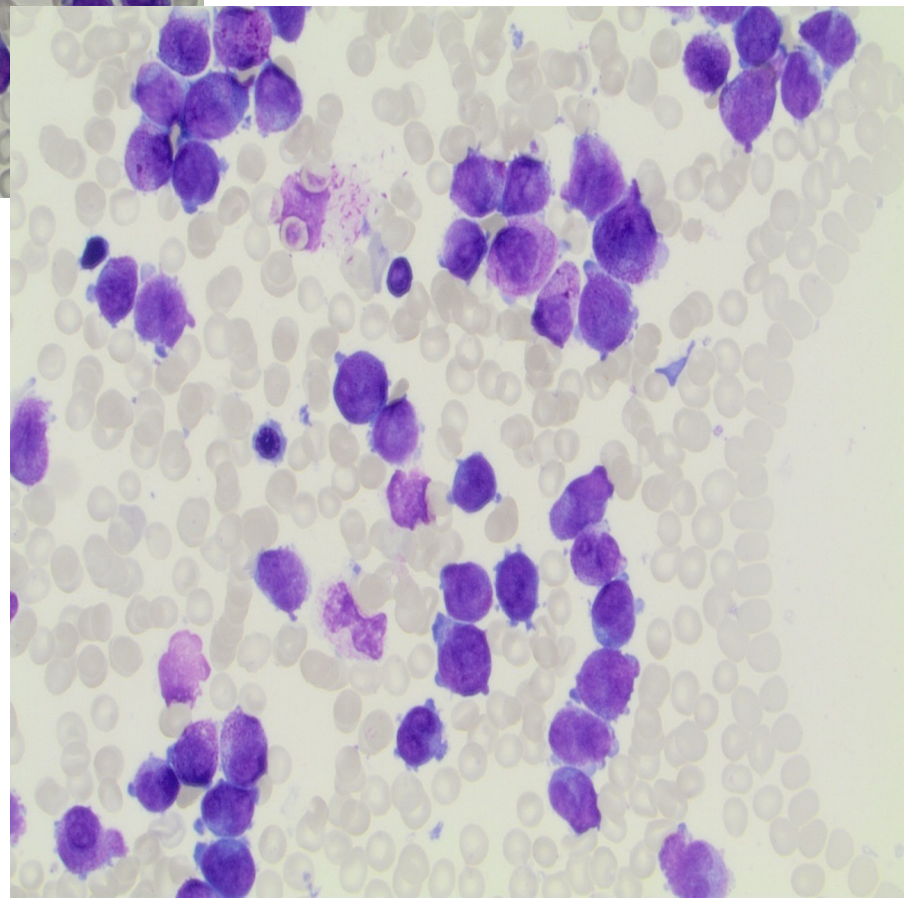
- Tidig misstanke viktigt! (för snabb ATRA-behandling samt för förebyggande åtgärder mot blödning)
- Misstanke kan komma från kliniker eller patolog (morfologi/FACS)
- Kommunicera med diagnostiskt laboratorium!
- Bekräfta med molekylär diagnostik men vänta inte på behandling – ATRA skall ges vid misstanke om APL!
- Undersökningar (enligt riktlinjer)
  - Morfologi, FACS, RT-PCR (ger typ av fusionstranscript) och cytogenetik obligat
  - FISH och immunfärgning för PML kan göras för snabb diagnostik

APL med *PML-RARA*





Blastceller och promyelocyter

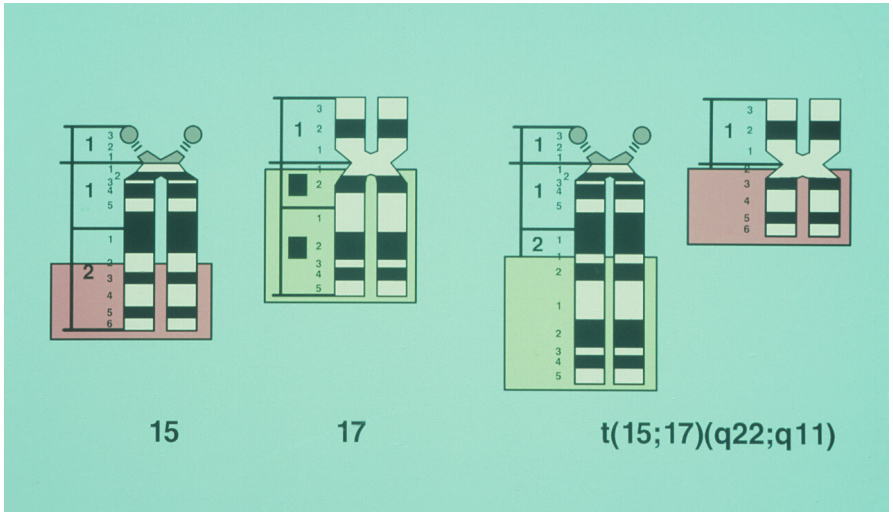


APL Immunfenotyp

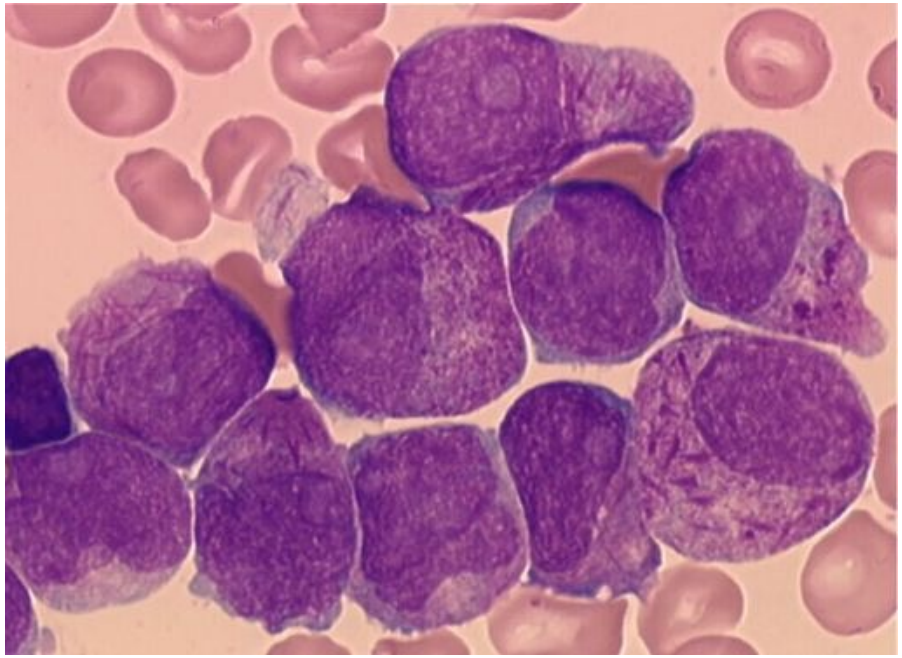
- Klassisk (hypergranulär)
  - hög SSC, CD13+, CD33+, CD117+, HLA-DR-, CD34-
- Variant (hypo, microgranulär)
  - låg SSC, vanligt även med uttryck av CD2 and CD34, annars som ovan

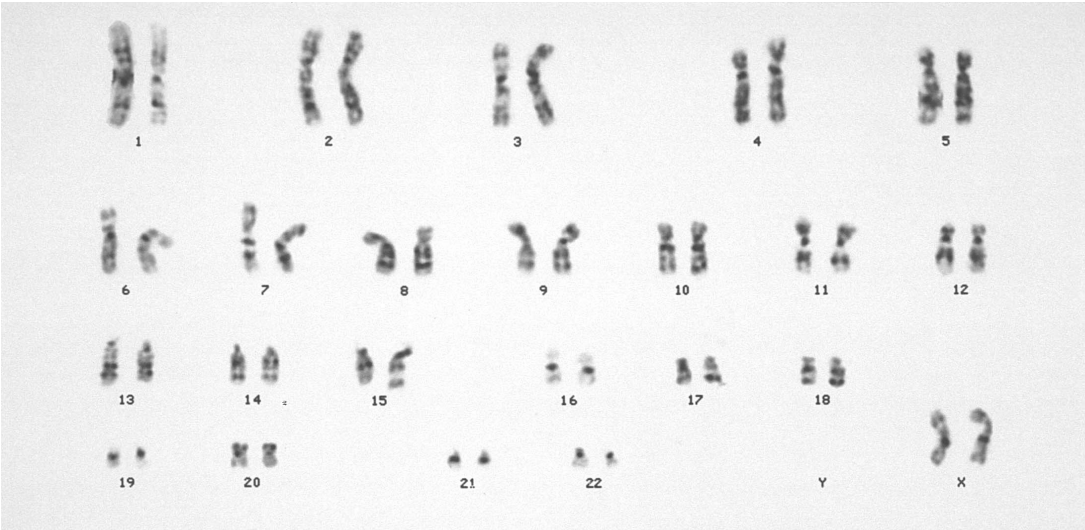
t(15;17)(q22;q21) - APL

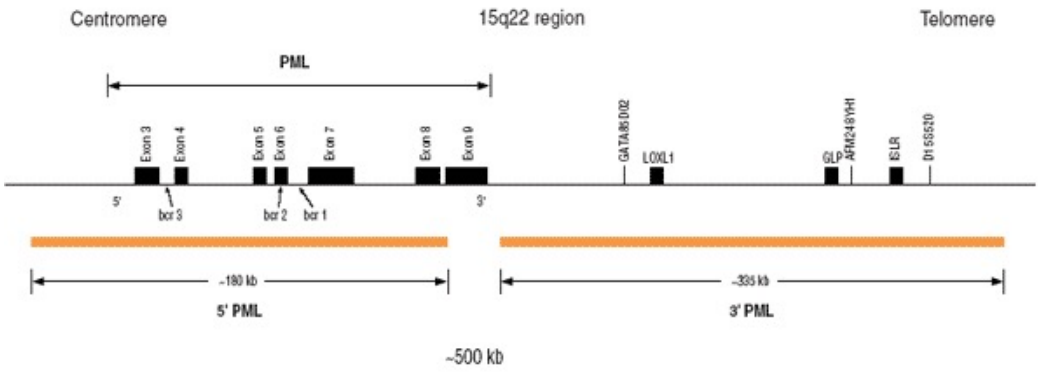
PML/RARA



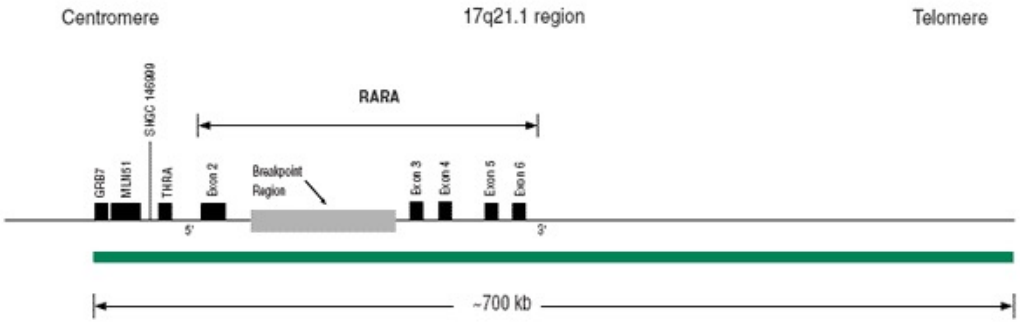
- G-band, FISH, RT-PCR
- FISH = snabbast; PCR = säkrast
- *FLT3*-mutationer vanligt (ej risk-grupperande)



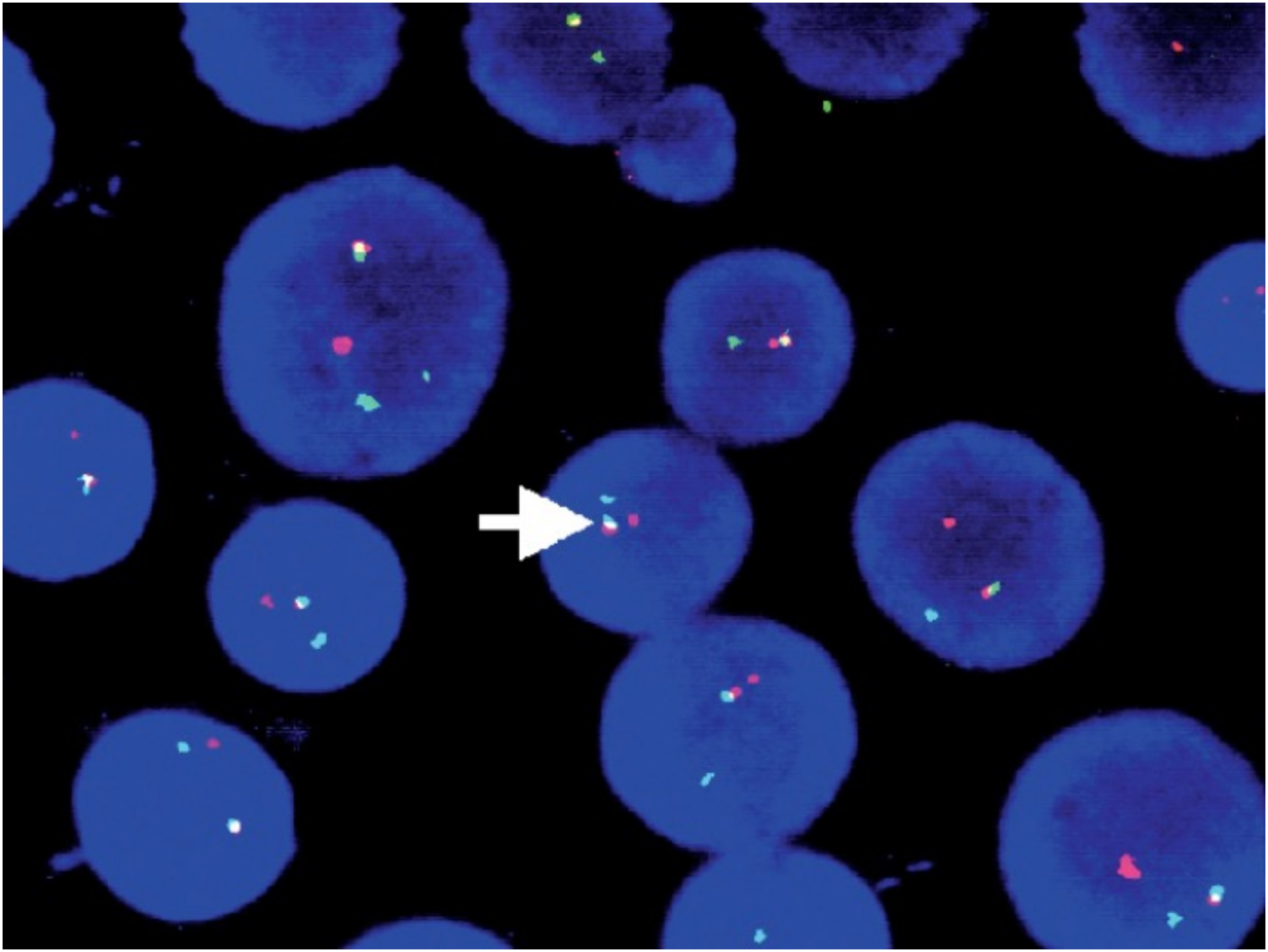



Centromere
15q22 region
Telomere
PML
Exon 3
Exon 4
Exon 5
Exon 6
Exon 7
Exon 8
Exon 9
GATA85D02
LOXL1
GLP
APM248YH1
ISLR
D15S520
5'
3'
bcr 3
bcr 2
bcr 1
~180 kb
~335 kb
5' PML
3' PML
~500 kb

15
15q22 LSI PML
SpectrumOrange


Centromere
17q21.1 region
Telomere
SHGC 146999
RARA
GRB7
MLN51
THRA
Exon 2
Breakpoint
Region
Exon 3
Exon 4
Exon 5
Exon 6
5'
3'
~700 kb

17
17q21.1 LSI RARA
SpectrumGreen



Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts
JJM van Dongen *et al*

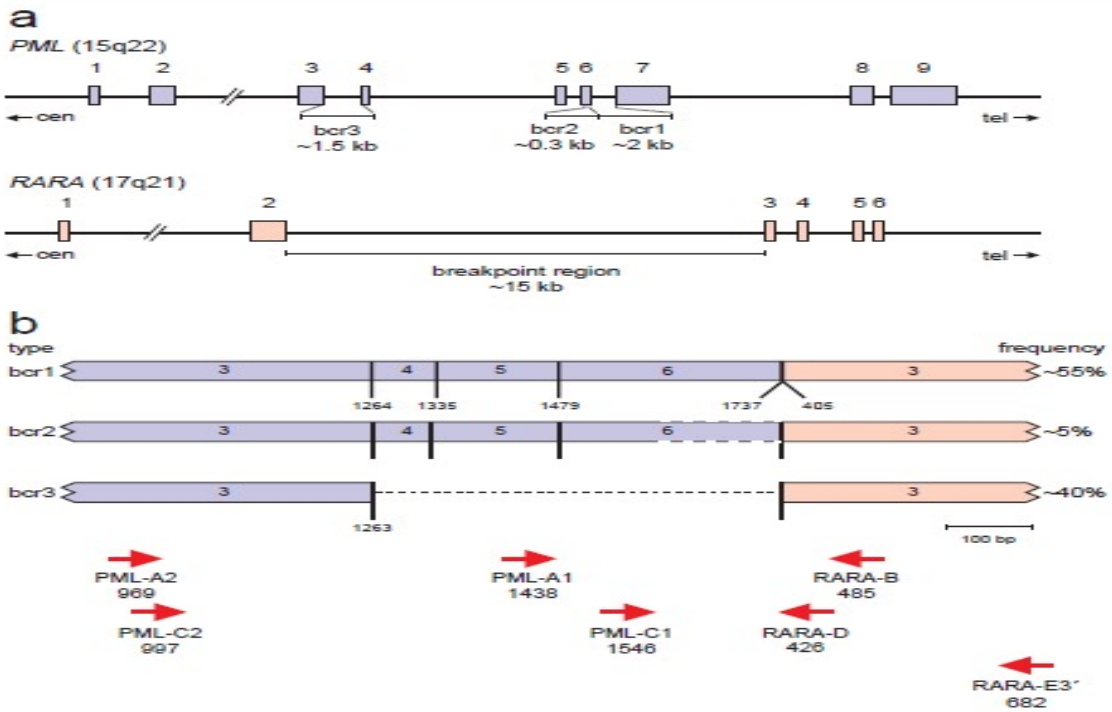


Figure 14 (a) Schematic diagram of the exon/intron structure of the *PML* and *RARA* genes, involved in t(15;17)(q22;q21). The centromere (cen) and telomere (tel) orientation, exon numbering, and relevant breakpoint regions are indicated. The bcr1 and bcr2 breakpoint regions are juxtaposed in intron 6 and exon 6, respectively. (b) Schematic diagram of the three types of *PML-RARA* transcripts, related to the different *PML* breakpoint regions. The size of the bcr2 transcript is dependent on the position of the breakpoint in *PML* exon 6. The numbers under the fusion gene transcripts refer to the first (5′) nucleotide of the involved exon, except when the last (3′) nucleotide of the upstream gene is indicated. The seven arrows indicate the relative position of the primers; the numbers refer to the 5′ nucleotide position of each primer (see Table 16).

Bildkälla: van Dongen, JJM *et al*. 1999. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease; Section 7. Leukemia, 13; 1901-28.