

## UN CASO DI LEUCEMIA ACUTA PROMIELOCITICA

Giuseppe MANNINO, Angela CIARNELLA, Silvia CALAFIORE, Giorgia MARAONE, Sara VERRILLI, Cristina MANNINO

Facoltà di Medicina e Psicologia, Università "Sapienza" di Roma - Dipartimento NESMOS, U.O.C. di Oftalmologia, Direttore Prof. S. M. Recupero - Ospedale Sant'Andrea

### ABSTRACT

**Scope of the works:** This study describes a case of acute promyelocytic leukaemia with bilateral retinal involvement.

**Materials and methods:** It has been studied the clinical case of a male patient suffering from acute promyelocytic leukemia. Were carried out blood tests, peripheral smear bone marrow needle aspiration, ophthalmologic examination with retinography and OCT.

**Results:** The patient was done four cycles of chemotherapy (GIMEMA, AIDA). Systemic therapy lasted one year. During this time he

performed regular eye examinations. Following systemic chemotherapy, the bilateral retinal involvement resolved completely.

**Discussion and conclusions:** The introduction of the GIMEMA protocol with retinoic acid and idarubicin has greatly improved the prognosis of patients with acute promyelocytic leukemia. This type of regimen also allows the regression of retinopathy, which is monitored with a proper follow-up ophthalmology.

*Ottica fisiopat 2014; XIX 25-29*

25

### INTRODUZIONE E OBIETTIVI

La LAM promielocitica (M3, classificazione FAB) è una neoplasia maligna dei precursori della linea mieloide ed è una patologia prevalentemente dell'adulto.

È contraddistinta dalla traslocazione t(15;17). Questa comporta un blocco nella trascrizione dei geni che codificano per fattori integrati nella differenziazione cellulare. Si realizza così l'accumulo nel midollo osseo di un clone costituito da elementi mieloidi immaturi e la conseguente soppressione della normale emopoiesi<sup>1</sup>.

A livello oftalmologico le leucemie possono provocare alterazioni tipiche del fondo oculare. Il fondo oculare appare color giallo pallido (retinopatia leucemica) con emorragie a fiamma, focolai di degenerazione e alterazioni vasali (vasi lattescenti e tortuosità venosa). Talora si evidenziano piccoli

focolai giallastri circondati da un alone emorragico (infiltrati leucemici). Per l'aumento della viscosità sanguigna e della permeabilità capillare a volte si presenta una papilla da stasi<sup>2</sup>.

### Caso clinico

Il paziente si presentava al PS riferendo malessere generale, inappetenza, astenia, riduzione del visus ed iperpiressia da circa un mese. All'esame emocromocitometrico presentava: Hb=3,5 g/dl, PLT=10000, WBC=1220, PMN=39%, Fibrinogeno=300, PT lievemente allungato, PTT nella norma, D-dimero=5860. L'esame dello striscio periferico evidenziava leucopenia, piastrinopenia e spiccata anisopochilocitosi delle emazia, mentre l'esame del puntato midollare dimostrava un aspirato molto povero con rari elementi ematopoietici. Si decideva per un ricovero in urgenza con il sospetto di aplasia midollare.

Gli autori dichiarano che le immagini che compaiono nell'articolo sono originali.

### AUTORE CORRISPONDENTE

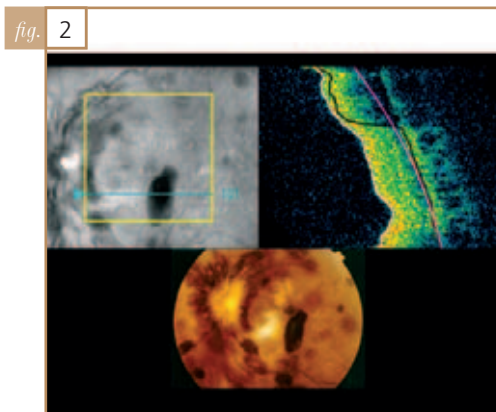
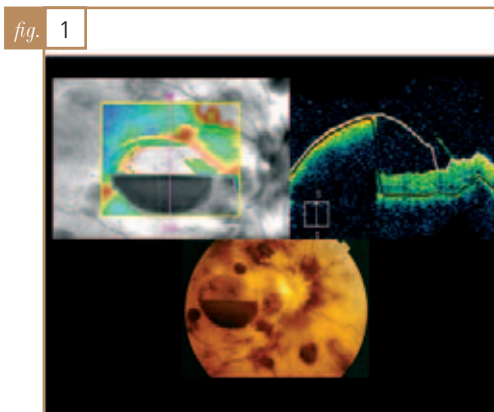
Giorgia Maraone  
Via di Grottarossa, 1035  
00189 Roma  
Tel.: 3391632566  
Fax: 06/33775378  
e-mail: giorgia.maraone@hotmail.it

### PAROLE CHIAVE:

Leucemia, Ecografia, Fondo oculare, OCT.

### KEY WORDS:

Leukaemia, Echography, Fundus, OCT.



*fig. 1*  
Primo controllo  
OD.

*fig. 2*  
Primo controllo  
OS.

Il giorno seguente si ripeteva l'ago aspirato midollare a seguito del quale si poneva diagnosi di leucemia acuta promielocitica (LAP) e si prescriveva emotrasfusione e terapia chemioterapica secondo protocollo GIMEMA AIDA con Vesanoid ed Idarubicina. Una settimana dopo il paziente veniva inviato in consulenza presso il nostro ambulatorio. Dall'anamnesi risultava che il paziente aveva notato un notevole calo del visus nelle ultime settimane e che prima di allora non aveva mai avuto alcun problema oculare. L'esame del visus in entrambi gli occhi era di 1/10 naturali, non migliorabile con lenti e foro, mentre il tono oculare era di 15mmHg. All'esplorazione l'orbita, il globo oculare ed il segmento anteriore risultavano nella norma. L'esame del fundus oculi mostrava in occhio destro: emorragie a fiamma pre e sottoretiniche in zona peripapillare e diffuse al polo posteriore, in zona maculare sollevamento emorragico saccato subjaloideo. Segni di trombosi vasale in zona peripapillare (Fig. 1). In occhio sinistro: emorragie a fiamma a 360° in zona peripapillare; margine papillare sollevato da edema ed emorragia sottoretinica con segni di trombosi. Membrana trattiva maculare con emorragie a chiazza sparse al

polo posteriore. Esiti di trombosi vasale peripapillare (Fig. 2). L'esame OCT dell'occhio destro eseguito con una serie di scansioni orizzontali e verticali evidenziava alterazione del profilo retinico e della riflettività in area maculare con scomparsa della fisiologica depressione foveale per sollevamento cupoliforme sostenuto da aree di bilivellata densità ottica riferibile ad emorragia maculare esterna saccata con separazione della componente corpuscolata. Presenza di falda ad alta riflettività adesa alla superficie retinica interna riferibile ad ispessimento della membrana limitante interna (Fig. 1). In OS alterazione del profilo retinico e della riflettività con appiattimento del clivus foveale, numerosi spots iporiflettenti nello strato delle fibre nervose riferibili ad edema intraretinico e localizzati in addensamento perifoveale riferibile ad emorragia intraretinica. Ben conservata la banda iperreflettente corrispondente al complesso EPR – coriocapillare (Fig. 2). Tornava presso il nostro ambulatorio circa 2 settimane dopo, in coincidenza dell'inizio del secondo ciclo di chemioterapia. Il visus naturale risultava essere 1/10 in entrambi gli occhi, non migliorabile con lenti o foro.

fig. 3

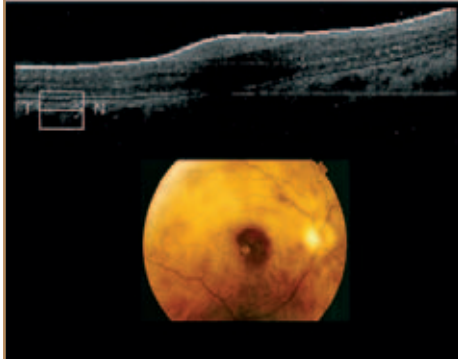


fig. 4

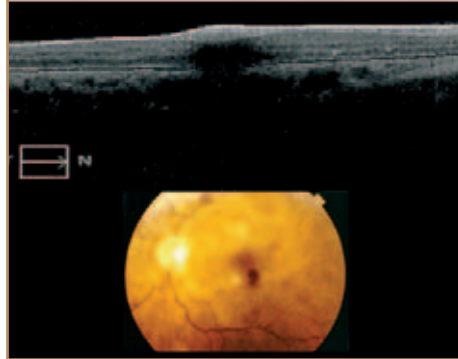


fig. 3  
Agosto OD.

fig. 4  
Agosto OS.

L'esame del fondo oculare metteva in evidenza in entrambi gli occhi: edema della porzione nasale della papilla ottica. Turgore venoso. Emorragie retiniche superficiali e profonde del polo posteriore. Granuloma emorragico maculare OD>OS. Essudati al polo posteriore.

Tre giorni dopo l'inizio del terzo ciclo di chemioterapia di consolidamento, tornava a controllo e presentava un miglioramento del visus: OD 2-3/10 non migliorabile con lenti e foro, OS 2/10 con -0,50Sf e -0,75/75° e visus da vicino III carattere.

L'aspetto del fondo oculare in OO risultava notevolmente migliorato con emorragie in riassorbimento. (Fig. 2 e 3). L'esame OCT evidenziava in OD alterazione del profilo retinico con scomparsa della fisiologica depressione foveale per sollevamento delle fibre nervose sostenuto da iperdensità ottica subfoveale riferibile ad emorragia intraretinica (Fig. 2). In OS stessi aspetti che in OD con numerosi sollevamenti del profilo retinico interno per ipodensità ottica subfoveale da residuo emorragico (Fig. 3).

A termine del quarto ciclo di chemioterapia, sei mesi dopo la nostra prima consulenza, l'esame del visus presentava OD 4-5/10 naturali e I carattere, OS 2/10

naturali e IV-V carattere. Il tono oculare era di 14mmHg in entrambi gli occhi. L'esame del fondo oculare mostrava in entrambi gli occhi alcune emorragie del polo posteriore in sede maculare. L'esame OCT metteva in evidenza in OD ed in OS un profilo retinico conservato. Il quadro clinico nel complesso risultava nettamente migliorato rispetto al primo controllo (Fig. 4 e 5).

### DISCUSSIONE

Le alterazioni che compaiono nell'occhio in pazienti affetti da leucemia promielocitica possono essere molteplici. Molte sono secondarie all'infiltrazione diretta dei tessuti oculari, altre sono dovute ai cambiamenti ematologici come anemia, trombocitopenia, leucopenia, altre ancora ad infezioni opportunistiche. A livello del fondo oculare le manifestazioni caratteristiche comprendono essudati cotonosi, alterazioni vascolari, emorragie retiniche, infiltrati nodulari anche a livello della testa del nervo ottico. Queste alterazioni compaiono in circa il 90% dei pazienti<sup>3</sup>. La terapia di attacco, volta alla riduzione del numero di blasti midollari < 5%, risulta essere il protocollo "AIDA" che prevede

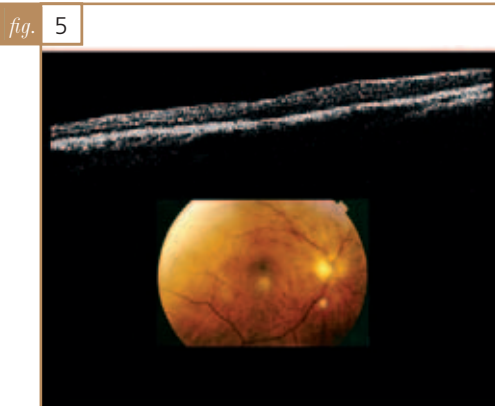


fig. 5  
Ultimo controllo  
OD.

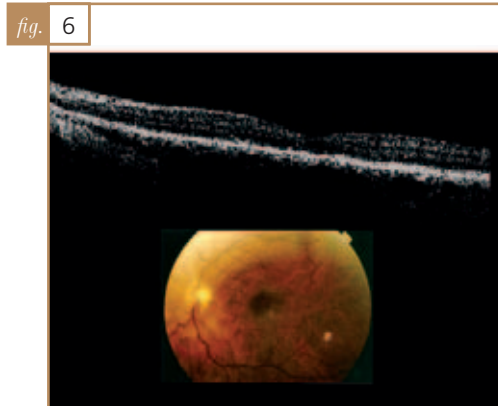


fig. 6  
Ultimo controllo  
OS.

il trattamento con Versanoid ed idarubicina<sup>4</sup>. Di norma questo tipo di schema consente la remissione nel 90% dei casi<sup>5</sup>. Ottenuto il successo con la terapia di induzione si prosegue con la terapia di consolidamento e mantenimento. L'introduzione dell'acido retinoico negli anni 90 ha permesso un notevole miglioramento della prognosi nei pazienti affetti da LAM<sup>6</sup>. Nel nostro caso la terapia ha riscosso ottimi risultati. Il paziente giungeva al primo controllo con un visus, in entrambi gli occhi, di 1/10 non migliorabile con lenti o foro. Il fondo oculare in OD ed OS mostrava un quadro caratteristico di retinopatia leucemica con distacco retinico emorragico (Fig. 1 e 2). Nei successivi controlli, eseguiti durante la chemioterapia sistemica, si è assistito ad un graduale miglioramento del quadro clinico (Fig. 3 e 4). Durante l'ultima visita, compiuta al termine del quarto ciclo di chemioterapia, il profilo retinico appariva conservato (Fig. 5 e 6) ed il visus migliorato in entrambi gli occhi.

### RIASSUNTO

*Obiettivi: questo studio descrive un caso, giunto alla nostra osservazione, di leucemia acuta promielocitica con*

*coinvolgimento retinico bilaterale. Procedure di base: è stato studiato il caso clinico di un paziente maschio affetto da leucemia acuta promielocitica. Sono stati effettuati esami ematochimici, striscio periferico ago aspirato midollare, esame oftalmologico con retinografia ed OCT.*

*Risultati: il paziente ha eseguito quattro cicli di chemioterapia con protocollo GIMEMA AIDA. La terapia è durata complessivamente un anno, durante il quale ha eseguito regolari controlli presso il nostro ambulatorio. Al termine della terapia sistemica si è evidenziata una completa risoluzione del quadro clinico oculare.*

*Conclusioni: l'introduzione del protocollo GIMEMA con Acido Retinoico e Idarubicina ha notevolmente migliorato la prognosi dei pazienti affetti da leucemia acuta promielocitica. Questo tipo di schema terapeutico permette anche la regressione del quadro clinico oculare, che va monitorizzato con un adeguato follow up di indagini oftalmologiche.*

### BIBLIOGRAFIA

1. Colucciello M. Pseudotumor cerebri induced by all-trans retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukemia. Arch Ophthalmol **121**(7): 1064-1065, 2003 Jul
2. Richards EM, Marcus RE, Harper P, Flanagan

- DW, Baglin TP. *Intra-ocular haemorrhage, a frequent complication of acute promyelocytic leukaemia*. Clin Lab Haematol 14(3): **169-178**, 1992
3. Kincaid MC, Green WR. *Ocular and orbital involvement in leukaemia*. Surv Ophthalmol **27**: 211-232, 1983
  4. Frankel SR, Eardley A, Heller G et al. *All-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia: results of the New York Study*. Ann Intern Med **120**(4): 278-286, 1994
  5. Mandelli F, Latagliata R, Avvisati G, Fazi P, Rodeghiero F, Leoni F, Gobbi M, Nobile F, Gallo E, Fanin R, Amadori S, Vignetti M, Fioritoni G, Ferrara F, Peta A, Giustolisi R, Brocchia G, Petti MC, Lo-Coco F; Italian GIMEMA Cooperative Group. *Treatment of elderly patients (> or =60 years) with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of the Italian multicenter group GIMEMA with ATRA and idarubicin (AIDA) protocols*. Leukemia 17(6): 1085-1090, 2003 Jun
  6. Brown DM, Kimura AE, Ossoinig KC, Weiner GJ. *Acute promyelocytic infiltration of the optic nerve treated by oral trans-retinoic acid*. Ophthalmology 99(9): 1463-1467, 1992 Sep