

CENTRO UNIVERSITÁRIO TIRADENTES

ALESSON GABRIEL DOS SANTOS

LUCAS DE ARAÚJO FREITAS

**A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NA LEUCEMIA
PROMIELOCÍTICA AGUDA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.**

MACEIÓ

2019

CENTRO UNIVERSITÁRIO TIRADENTES

ALESSON GABRIEL DOS SANTOS

LUCAS DE ARAÚJO FREITAS

**A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NA LEUCEMIA
PROMIELOCÍTICA AGUDA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Centro Universitário
Tiradentes - UNIT ao curso de graduação
de Biomedicina como requisito parcial para
obtenção do título de bacharel.

Orientadora: Prof^a. Esp. Renata de Almeida
Rocha Maria.

MACEIÓ

2019

ALESSON GABRIEL DOS SANTOS

LUCAS DE ARAÚJO FREITAS

**A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NA LEUCEMIA
PROMIELOCÍTICA AGUDA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Banca Examinadora para
obtenção do Grau de Bacharel, no Curso de
Biomedicina do Centro Universitário
Tiradentes – UNIT, com linha de pesquisa
em Hematologia.

Data de defesa: 17 de junho de 2019.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Rafael Vital dos Santos
Centro Universitário Tiradentes - UNIT
Avaliador

Prof. Esp. Fábio Alessandro Aciole Tavares
Centro Universitário Tiradentes - UNIT
Avaliador

Profa. Esp. Renata de Almeida Rocha Maria
Centro Universitário Tiradentes - UNIT
Orientadora

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original”.
(Albert Einstein).

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradecer a Deus por estar presente em todos os momentos de nossas vidas.

Agradecemos às nossas famílias, que não pouparam esforços para a realização de um sonho.

Agradecemos aos nossos amigos e colegas de curso, pela amizade recebida no decorrer deste curso, das palavras de apoio, das lutas que vencemos juntos diariamente.

Agradecemos à nossa orientadora Renata pela paciência e dedicação, pelos incentivos, pelos conselhos, pela amizade e principalmente por nos inspirar.

Agradecemos a todos os professores que ao longo destes anos passaram e contribuíram para a nossa formação acadêmica, pela dedicação, esforço e comprometimento com seus alunos, sempre sanando todas as dúvidas e nos propondo a sermos melhores.

Agradecemos ao Centro Universitário Tiradentes, que nos acolheu e nos possibilitou um ambiente de ensino que abrange diversas formas de conhecimento, principalmente com a ciência.

A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

THE IMPORTANCE OF EARLY DIAGNOSIS ON ACUTE PROMIELOCYTIC LEUKEMIA: A BIBLIOGRAPHICAL REVIEW.

Alesson Gabriel dos Santos ¹
Lucas de Araújo Freitas ¹
Renata de Almeida Rocha Maria ²

¹ Bacharelando em Biomedicina do Centro Universitário Tiradentes (UNIT).

² Especialista em Hematologia e Docente da cadeira de Hematologia do Centro Universitário Tiradentes (UNIT).

RESUMO

A Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) é um subtipo de Leucemia Mielóide Aguda (LMA) caracterizada por alterações genéticas específicas, envolvendo o gene do Receptor Alfa do Ácido Retinóico (RARa), sendo essas alterações responsáveis pelo acúmulo de promielócitos leucêmicos no sangue periférico e medula óssea. Geneticamente, a LPA é caracterizada pela fusão dos genes Receptor Alfa do Ácido Retinóico (RARa) e Promyelocytic Leukemia Protein (PML), localizados nos cromossomos 17 e 15, respectivamente. Essa anormalidade gênica é detectada em 98% dos pacientes com LPA. O RNA mensageiro da fusão PML-RARa codifica uma proteína que compromete o processo de diferenciação celular na fase promielocítica. Entre os sintomas clínicos como anemia, infecções recorrentes, fadiga e dispneia, os pacientes geralmente são relacionados com coagulopatias, podendo haver alto potencial de fatalidade. Habitualmente ocorrem hemorragias graves, que atingem órgãos vitais, como o sistema nervoso central, trato gastrointestinal e pulmões. A LPA é uma doença onco-hematológica cujo o diagnóstico precoce e o tratamento direcionado logo após a primeira suspeita, se revelam fundamentais na redução de mortalidade precoce. O objetivo deste estudo foi demonstrar a importância do diagnóstico precoce na leucemia promielocítica aguda através da análise no sangue periférico. A metodologia deste trabalho foi realizada através de uma

revisão literária utilizando artigos, livros e sites. No sangue periférico, ocorre na maioria dos casos uma acentuada leucopenia, devido a abundante granulação presente no citoplasma. Isso dificulta bastante a observação dos promielócitos, às vezes sendo necessária no hemograma a confecção de mais de uma lâmina para a pesquisa dos promielócitos. Os bancos de dados consultados foram o Scielo e Pubmed. Conclui-se que os pacientes que possuem um diagnóstico precoce, sobrevivendo aos primeiros 30 dias da doença, período em que possui elevado risco de morbidade e mortalidade, possuem uma probabilidade extremamente alta de cura.

Palavras-chave: Leucemia promielocítica aguda; Coagulação intravascular disseminada; Diagnóstico precoce.

ABSTRACT

Acute Promyelocytic Leukemia (LPA) is a subtype of Acute Myeloid Leukemia (AML) characterized by specific genetic alterations involving the Retinoic Acid Alpha Receptor (RAR α) gene, these being its responsible for the accumulation of leukemic stimuli in the peripheral blood and bone marrow. bone. Genetically, LPA is characterized by the fusion of the Retinoic Acid Receptor Alpha (RAR) and Promyelocytic Leukemia Protein (PML) genes, appearing on chromosomes 17 and 15, respectively. This genetic abnormality is detected in 98% of patients with ALI. The messenger RNA of the PML-RAR fusion encodes a protein that compromises the cellular differentiation process in the promyelocytic phase. Among clinical problems such as anemia, recurrence, fatigue and dyspnea, patients are generally related to coagulopathies, and there may be a high potential for fatality. Usually, severe bleeding occurs, which are vital organs, such as the central nervous system, gastrointestinal tract, and lungs. LPA is an onco-hematological disease leading to early precocious and the term directed soon after the first suspicion, are fundamental in reducing early mortality. The certainty of this dementia was attributed to the early precocious analysis of promyelocytic leukemia through analysis without peripheral blood. The editing of this work was done through a literary review using articles, books and websites. Leukopenia is not peripheral, occurring in most cases with marked leukopenia due to an abundant non-cytoplasmic granulation present. In the preparation of promyelocytes in the preparation of promyelocytes. The databases consulted were Scielo and Pubmed. It concludes that patients who are at an early stage, surviving the first 30 days of the disease, when they are at risk of morbidity and mortality, have an extremely high possibility of cure.

Keywords: Acute promyelocytic leukemia; Disseminated intravascular coagulation; Early diagnosis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVO GERAL	12
3 METODOLOGIA	13
4 RESULTADOS	14
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
REFERÊNCIAS	20

1 INTRODUÇÃO

A leucemia promielocítica aguda (LPA) ou LMA-M3, segundo a classificação franco-américo-britânica (FAB), corresponde a 10% - 15% das leucemias mielóides agudas (LMA). Este tipo de leucemia apresenta em sua morfologia celular presença de promielócitos anormais, núcleo excêntrico e diversas granulações citoplasmáticas. Sendo outro ponto característico a presença de bastonetes de Auer, dando a estas células a denominação de "Faggot cells" (células com maços ou feixes) (MENDES et al., 2004).

Segundo DOUER e seus colaboradores (2003), a LPA tem uma incidência entre adultos e jovens com idade média entre 20 a 59 anos, não possui predomínio em nenhum dos generos e não possui associação a síndromes mielodisplásicas prévias. Existem relatos de raros casos da doença secundária a quimioterapia, porém, diferentemente dos outros tipos de LMA, não existe piora no prognóstico do paciente. A real incidência não é conhecida, sendo a maioria dos estudos baseados em registros hospitalares.

Pacientes com LPA apresentam em seu quadro clínico e laboratorial compatível com coagulação intravascular disseminada (CIVD) chegando numa probabilidade entre 60% a 90% dos casos, podendo evoluir rapidamente levando ao óbito devido a intensas hemorragias. Porém, o tratamento utilizando ácido transretinóico (ATRA), induz a diferenciação terminal seguida de apoptose das células leucêmicas associado à quimioterapia, tem possibilitado excelentes resultados aos pacientes, tornando a LPA uma das leucemias com melhor prognóstico. Em diversos casos, os pacientes apresentam sintomas relacionados à anemia, organomegalia, distúrbios da coagulação e trombocitopenia (CANDONI et al., 2003).

Uma característica clínica em pacientes com LPA é a leucopenia como primeira manifestação clínica, já em pacientes com LPA variante, destaca-se a leucocitose. Na LMA M3 variante (M3v), os blastos apresentam formato reiniforme, com aspecto semelhante a "asas de borboletas", ou formato de alteres. Os bastonetes de Auer geralmente são encontrados, e acabam facilitando a sugestão do diagnóstico, juntamente com a morfologia dos blastos. (HERNANDEZ et al., 2001; BRUNNING et al., 2001).

Com menor frequência e intensidade, são observados em 15 a 20% dos pacientes, infiltrações no sistema nervoso central e na pele, sendo estes achados raros (DI BE et al., 2000).

No presente trabalho será realizado uma revisão acerca da LPA com enfoque em seu diagnóstico, possibilitando assim uma análise crítica, com base na literatura científica existente, desde o seu mecanismo celular à importância do diagnóstico precoce.

2 OBJETIVO GERAL

Demonstrar a importância do diagnóstico precoce na Leucemia Promielocítica Aguda através da análise do sangue periférico.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica descritiva. Foi realizada a busca para fonte bibliográfica em livros, periódicos e artigos científicos selecionados por meio do banco de dados Scielo (Scientific Library Online), PubMed e Google acadêmico.

Foram utilizados 01 livro e 24 artigos, em língua portuguesa e língua inglesa e o período das publicações foram entre 2000 a 2018. Os descritores utilizados nas plataformas DeCS/MeSH foram: 'Leucemia promielocítica aguda', 'Diagnóstico LPA' e 'Coagulação intravascular disseminada' .

Como critério de inclusão observaram-se os artigos e estudos que evidenciaram a Leucemia promielocítica aguda. Além das publicações que avaliaram e descreveram o prognóstico do paciente mediante à um diagnóstico precoce.

02 artigos foram para o critério de exclusão, pois não tinham relevância com o tema, além de não serem atuais e não mostraram clareza em relação ao tema abordado.

Por se tratar de uma revisão bibliográfica, esta análise não necessitou ser submetida ao comitê de ética em pesquisa, respeitando assim todos os aspectos éticos.

4 RESULTADOS

A Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) é uma patologia onco-hematológica que corresponde cerca de 10% a 15% de todos os casos de LMA. É caracterizada fenotipicamente por sua expansão clonal de promielócitos neoplásicos. Os promielócitos são células progenitoras mieloides presentes na medula óssea, que estão relacionadas à linhagem granulocítica no sangue periférico (BRECCIA et al., 2014; LO COCO et al, 2014).

A oncoproteína de fusão clássica da LPA, consequente da translocação (15;17), resulta na modificação cromossômica que envolve os genes *RARα* e *PML*, ambos presentes na hematopoese normal (LO COCO et al., 2014; MEHDIPOUR et al., 2014)

O gene *PML* atua na supressão de crescimento celular e na regulação da apoptose, enquanto o gene *RARα* controla a transcrição de genes que são importantes para a maturação de leucócitos, em particular, os promielócitos (JOANNIDES et al., 2011).

Segundo LO COCO e seus colaboradores (2014), a proteína híbrida *PML-RARα* atua como uma mutação que compromete simultaneamente o *RARα* e o *PML*, impedindo a ativação dos genes envolvidos na diferenciação mieloide. Os mecanismos subjacentes continuam sem uma explicação definitiva, no entanto, há duas hipóteses etiológicas. A primeira hipótese defende que a LPA é provocada por danos no DNA e erros de recombinação, e a segunda hipótese, e mais provável, propõe que a LPA resulta de manipulações terapêuticas, ocasionadas pela interação fármaco-DNA.

Geralmente a maioria dos sinais e sintomas presentes na LPA coincidem com outros subtipos de LMA. O paciente pode apresentar anemia gerando fadiga, fraqueza e dispneia; hemorragia, provenientes aos distúrbios da coagulação e trombocitopenia; febre e infecções recorrentes, devido a leucocitopenia. Caracterizando assim a pancitopenia, porém a leucocitose apresenta-se de 10 a 30% dos casos (BREEN et al., 2011).

A LPA apresenta uma coagulopatia com grande potencial de fatalidade, característica clínica pertinente à patologia. Devido a isso, os problemas relacionados à homeostasia foram atribuídos ao quadro de coagulação intravascular disseminada

(CIVD), na qual o acúmulo de promielócitos anormais ocasionam esta condição (JURCIC et al., 2007).

Segundo WATTS e colaboradores (2014) uma das principais causas de mortalidade precoce, a hemorragia é evidenciada durante os primeiros 30 dias após a apresentação clínica ou seu diagnóstico. Pacientes que resistem após este período, na qual a coagulopatia e a indiferenciação celular são responsáveis por morbidades e mortalidades em diversos casos, apresentam uma alta possibilidade de cura quando são devidamente tratados.

A maioria dos pacientes com LPA apresentam um quadro hemorrágico localizados principalmente nas regiões intracranianas, pulmonar e menos frequente, gastrointestinal. Cerca de 65% a 80% das complicações hemorrágicas presentes são intracranianas. Na maioria dos casos, em que a hemorragia ocorre na região pulmonar, estão associados à um prognóstico com alto potencial de fatalidade (LI J et al., 2014; KWAAN et al., 2014).

Em 2014, LI J e seus colaboradores evidenciaram que existem vários fatores de risco para o desenvolvimento de complicações hemorrágicas, sendo uma delas leucocitose, a quantidade de células com características de imaturidade presentes no sangue periférico, idade superior há 60 anos, os níveis anormais de creatinina decorrentes da disfunção renal e a trombocitopenia. Apesar do quadro hemorrágico resolver entre 5 a 7 dias, as alterações no coagulograma tendem a normalizar após 14 dias de tratamento.

Segundo BREEN e colaboradores (2012) cerca de 10% dos pacientes apresentam um quadro clínico trombótico. Enquanto comumente acontecem hemorragias espontâneas nos pacientes com LPA, os eventos trombóticos são ocasionalmente identificados e acontecem após a indução do ATRA.

As complicações trombóticas estão relacionadas a patologias como trombose venosa, oclusão das veias porta e hepática e infarto agudo do miocárdio. A quantidade de eventos trombóticos na LPA é superior aos outros subtipos de LMA (BREEN et al., 2012).

A avaliação laboratorial inicial deve incluir hemograma e esfregaço sanguíneo periférico; exames bioquímicos e coagulação, sendo eles o tempo de protrombina

(TAP), o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e a dosagem de fibrinogênio. Posteriormente, realiza-se o mielograma para verificação da mesma. A biópsia óssea é apenas indicada caso não se obtenha resultados precisos do mielograma (SANZ et al., 2009).

Segundo HOFFMAN e seus colaboradores (2013), o mielograma é apresentado uma excessiva infiltração por promielócitos neoplásicos, que se coram fortemente à reação da mieloperoxidase e ao Sudan Black. Morfologicamente ocorrem dois subtipos: LMA M3 clássica, apresentando hipergranulação em sua celularidade, presença de prómielócitos anormais com grânulos azurofílicos abundantes, núcleo irregular e bastonetes de Auer que frequentemente se apresentam em formas de feixes, caracterizando-se como Células de Faggot. Já na LMA M3 Variante (M3v), apresenta-se com uma leucometria bastante elevada, o que se deve à hipogranulação, pois os promielócitos sem ou com poucos grânulos passam mais facilmente pela medula, visto que os grânulos são rígidos e dificultam a passagem pela medula óssea.

Os promielócitos da LMA-M3v são anômalos (bilobulados, reniformes ou monocitoides). Os promielócitos hipogranúlicos apresentam também grânulos azurófilos, porém de tamanho submicroscópico, não identificados pelos citologistas. Na LMA M3 variante, a positividade para Sudan Black e MPO é menos intensa que na LMA M3, mas as características clínicas, citogenéticas e de imunofenotipagem são as mesmas da forma hipergranular. Apenas 4% dos casos de leucemias mieloides agudas são do tipo LMA-M3 variante.

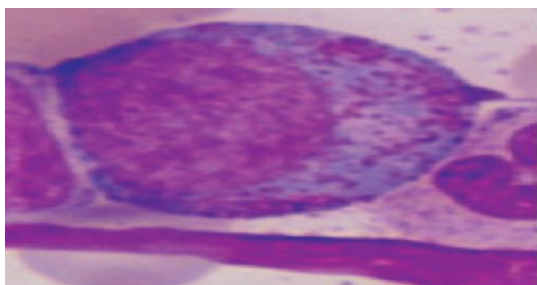


Figura 1 – Promielócito hipergranular presente na LMA M3.

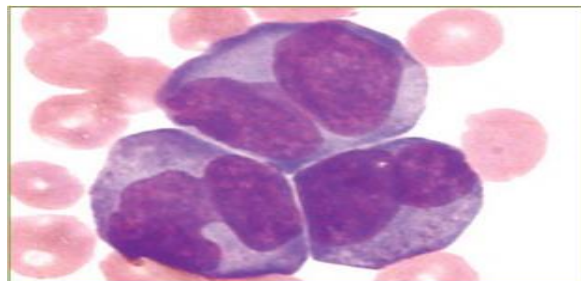


Figura 2 – Promielócito hipogranular presente na LMA M3 variante.

Segundo BREEN e colaboradores (2012) as alterações laboratoriais presentes nos pacientes com LPA compreendem trombocitopenia, alteração no TAP e TTPa, D-dímeros elevados e níveis diminuídos de fibrinogênio. As proteínas C e S geralmente não se encontram alterados na LPA, o que diferencia com quadro de CIVD associada a septicemia ou a outras neoplasias malignas.

Tabela 1. Comparação entre as alterações dos marcadores em casos de CIVD e LPA.

MARCADORES	CIVD	LPA
<i>TAP</i>	↑	↑↑
<i>TTPA</i>	↑	↑↑
<i>Fibrinogênio</i>	↓↓	↓
<i>D-Dímero</i>	↑	↑↑
<i>Proteína C</i>	↓	↔
<i>Proteína S</i>	↓	↔
<i>Plaquetas</i>	↓↓	↓

Legenda: ↑ - elevado; ↑↑ - elevação acentuada; ↔ - sem alterações; ↓ - diminuído; ↓↓ - diminuição acentuada

Fonte: BREEN et al., 2012.

Segundo a American Cancer Society (2018) o tratamento da maioria dos casos da leucemia promielocítica aguda difere do tratamento usual da leucemia mieloide aguda. Os medicamentos mais importantes para o tratamento da leucemia promielocítica aguda são chamados agentes diferenciadores, como o ácido trans-retinóico (ATRA) e o Trióxido de Arsênio (ATO).

O ATRA é uma forma de vitamina A, muitas vezes parte do tratamento inicial (indução) da leucemia promielocítica aguda. É administrado junto com a quimioterapia ou com o trióxido de arsênio no tratamento inicial da leucemia promielocítica aguda. Também é administrado como parte da fase de consolidação do tratamento para evitar a recidiva da doença. Nessa fase do tratamento, pode ser utilizado junto com a quimioterapia ou com o trióxido de arsênio ou possivelmente com ambos. Na manutenção a longo prazo, ATRA pode ser usado isoladamente ou junto com a quimioterapia (ACS, 2018).

Esses sintomas podem incluir dor de cabeça, febre, pele e boca seca, erupções cutâneas, inchaço nos pés, feridas na boca ou garganta, coceira e irritação nos olhos. Também pode aumentar os níveis de lipídios no sangue, como colesterol e triglicérides. Muitas vezes, pode alterar os exames da função hepática. Estes efeitos colaterais geralmente desaparecem quando o tratamento é interrompido (ACS, 2018).

O trióxido de arsênio (ATO) é uma forma de arsênio, que pode ser venenoso se administrado em doses elevadas. Ele pode ser administrado com ATRA, nas fases de indução e consolidação do tratamento, mas também é útil no tratamento da recidiva da doença em pacientes tratados com ATRA mais quimioterapia. Nesses pacientes, o trióxido de arsênio pode ser administrado com a terapia alvo. A maioria dos efeitos colaterais do trióxido de arsênio é leve, podendo incluir fadiga, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, neuropatia e problemas cardíacos. Os batimentos cardíacos do paciente devem ser acompanhados frequentemente, enquanto está recebendo o medicamento, com eletrocardiograma (ACS, 2018).

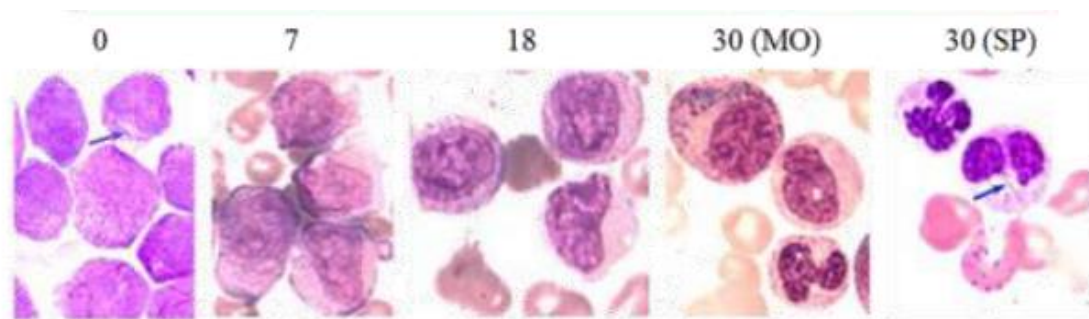


Figura 3 – A maturação dos promielócitos leucêmicos no decorrer de 30 dias com a utilização do ATRA. MO = Medula óssea. SP = Sangue periférico.

Fonte: WANG et al., 2008.

Segundo ACS (2018) a atual abordagem terapêutica da LPA com o ATRA, ATO e antraciclina tem se mostrado altamente eficaz ao oferecer à maioria dos pacientes um prognóstico favorável, com elevados índices de sobrevivência e com diminuição dos casos de recidiva da doença.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo mostra que a necessidade de diagnóstico prévio em casos de leucemia promielocítica aguda é fator determinante no prognóstico do paciente, devido ao seu alto potencial de complicações hemorrágicas graves, principalmente quando localizado em região intracraniana ou pulmonar.

A indispensabilidade de uma boa avaliação morfológica do esfregaço sanguíneo é fator crucial para a vida do paciente. A perfeita identificação de promielócitos leucêmicos, causadores das crises hemorrágicas, e sua descrição no laudo, culminam em uma rápida abordagem para a realização do seu tratamento.

Visualizou que devido a uma melhor compreensão de todos os mecanismos fisiopatológicos, de todas características morfológicas e como a doença se apresenta em sua análise laboratorial converteram a LPA, que possuía alto grau de fatalidade, numa patologia potencialmente curável. A LPA apresenta hoje, um dos melhores prognósticos entre as leucemias mielóides agudas na população adulta.

REFERÊNCIAS

American Cancer Society. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/treating/m3-leukemia.html>. Acesso em 6 de junho de 2019.

Breccia M, Lo Coco F. Thrombo-hemorrhagic deaths in acute promyelocytic leukemia. *Thrombosis research*. 2014;133 Suppl 2:S112-6.

Breccia M, Latagliata R, Cannella L, Minotti C, Meloni G, Lo-Coco F. Early hemorrhagic death before starting therapy in acute promyelocytic leukemia: association with high WBC count, late diagnosis and delayed treatment initiation. *Haematologica*. 2010;95(5):853-4.

Breen KA, Grimwade D, Hunt BJ. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia. *British journal of haematology*. 2012;156(1):24-36.

Brunning RD, Matutes E, Flandrin G, Vardiman J, Bennet J, Head D, et al. Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. *Pathology & genetics tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. Geneve: WHO; 2001. p.81-91.

Candoni A, Damiani D, Michelutti A, Masolini P, Michieli M, Michelutti T, et al. Clinical characteristics, prognostic factors and multidrug-resistance related protein expression in 36 adult patients with acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol*. 2003;71(1):1-8.

Di BE, Avvisati G, Castaman G, Luce VM, De S, V, Rodeghiero F, et al. Early haemorrhagic morbidity and mortality during remission induction with or without all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2000;108(4):689-95.

Douer D. The epidemiology of acute promyelocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003;16(3):357-67.

Hernandez JM, Martin G, Gutierrez NC, Cervera J, Ferro MT, Calasanz MJ, et al. Additional cytogenetic changes do not influence the outcome of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with an ATRA plus anthracyclin based protocol. A report of the Spanish group PETHEMA. *Haematologica*. 2001;86(8):807-13.

Hoffman R. *Hematology : basic principles and practice*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2013. xxxi, 2343 p. p.

Joannides M, Mays AN, Mistry AR, Hasan SK, Reiter A, Wiemels JL, et al. Molecular pathogenesis of secondary acute promyelocytic leukemia. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2011;3(1):e2011045.

Jurcic JG, Soignet SL, Maslak AP. Diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia. *Current oncology reports*. 2007;9(5):337-44.

Kwaan HC. The unique hemostatic dysfunction in acute promyelocytic leukemia. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2014;40(3):332-6.

Kwaan HC, Cull EH. The coagulopathy in acute promyelocytic leukaemia- what have we learned in the past twenty years. *Best practice & research Clinical haematology*. 2014;27(1):11-8.

Laboratório de hematologia: teorias, técnicas e atlas / Márcio Antonio Wanderley de Melo / Cristina Magalhães da Silveira – 1. ed. – Rio de janeiro: Rubio, 2015.

Li J, Zhu H, Hu J, Mi J, Chen S, Chen Z, et al. Progress in the treatment of acute promyelocytic leukemia: optimization and obstruction. *International journal of hematology*. 2014;100(1):38-50.

Lo-Coco F, Cicconi L. History of acute promyelocytic leukemia: a tale of endless revolution. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2011;3(1):e2011067.

Lo-Coco F, Hasan SK. Understanding the molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Best practice & research Clinical haematology*. 2014;27(1):3-

Mehdipour P, Santoro F, Minucci S. Epigenetic alterations in acute myeloid leukemias. *The FEBS journal*. 2014.

Mendes WL, Coser VM, Ramos G, Pereira W, Lopes LF, de Oliveira MS. The apparent excess of acute promyelocytic leukemia in infant acute leukemias in Brazil. *Haematologica*. 2004;89(11):ELT16.

Sanz MA, Montesinos P. Open issues on bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Thrombosis research*. 2010;125 Suppl 2:S51-4.

Sirulnik A, Melnick A, Zelent A, Licht JD. Molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukaemia and APL variants. *Best practice & research Clinical haematology*. 2003;16(3):387-408.

Watts JM, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia: what is the new standard of care? *Blood reviews*. 2014;28(5):205-12.