Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

RELATO DE CASO

Síndrome de diferenciación en la leucemia promielocítica aguda: relato de caso pediátrico en el HC-UFTM

Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukemia: report of a pediatric case in HC-UFTM

Vanessa de Paula Tiago[1], Valéria Cardoso Alves Cunali[2]

Palabras clave:
insuficiencia respiratoria,
neoplasias,
pediatría,
leucemia promielocítica aguda.

Resumen

El uso del ácido trans-retinoico (ATRA) en el tratamiento de leucemia promielocítica aguda está asociado en el 5% al 20% de los pacientes a una condición conocida como síndrome de diferenciación. La presentación clínica incluye síntomas respiratorios derivados de lesión pulmonar asociados a otros síntomas sistémicos. Este caso llama la atención por la necesidad de un diagnóstico precoz, asi como también un inmediato y adecuado tratamiento.

Keywords:
respiratory insufficiency,
neoplasms,
pediatrics,
leukemia,
promyelocytic, acute.

Abstract

The use of all-trans retinoic acid (ATRA) in the treatment of acute promyelocytic leukemia in 5% to 20% of patients is associated with a condition known as differentiation (retinoic) syndrome. The clinical presentation includes respiratory symptoms caused by lung injury and other systemic symptoms. This case draws attention to the need for early diagnosis and immediately proper treatment.

[1] Médica - Residente de Pediatría de la Universidad Federal del Triángulo Minero.
[2] Profesora Doctora - IV ajunto de la asignatura de pediatría de la Universidad Federal del Triángulo Minero. Supervisora de la Residencia en UTI pediátrica de la Universidad Federal del Triángulo Minero.

Dirección:
Vanessa de Paula Tiago.
Universidad Federal del Triángulo Minero. Departamento de Pediatría de la Universidad Federal del Triángulo Minero. Av. Frei Paulino, nº 30, Barrio Abadia. Uberaba, MG. Brasil. CEP: 38025-180.

Residência Pediátrica 2015;5(3):135-138

INTRODUCCIÓN

Las leucemias mieloides agudas (LMA) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la expansión clonal de progenitores hematopoyéticos inmaduros en la medula ósea que a su vez conllevan al bloqueo de la hematopoyesis normal[1].

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de LMA, caracterizada por el predominio de células con morfología característica por la translocación t(15,17) y por coagulopatía, que combina coagulación intravascular diseminada y fibrinólisis[2].

La morfología corresponde al subtipo M3 de la clasificación franco-américo-británica (FAB) y se caracteriza por la interrupción de la maduración mieloide y acumulación de células leucémicas semejantes a promielocitos de la medula ósea[1].

Desde el punto de vista genético, la LPA está asociada a translocaciones cromosómicas involucrando el locus génico del Receptor del Ácido Retinoico (RARa) localizado en el brazo largo del cromosoma 17. La t(15;17) detectada en más del 90% de los casos de LPA es el resultado de la quiebra y fusión de los genes Promyelocytic Leukemia (PML), localizado en el cromosoma 15, y RARa, localizado en el cromosoma 17. Los híbridos PML-RARa retienen la mayoría de los dominios funcionales de las proteínas parentales y actúan como productos oncogénicos dominante-negativos, interfiriendo en las funciones de la vía retinoide y del PML[1].

El mayor impacto en el tratamiento de la LPA fue, sin duda, la demostración de que el ácido all-Trans-Retinoico (ATRA), en dosis farmacológicas, permite la progresión de la diferenciación celular[3].

El mecanismo de acción de la droga es la inducción a la diferenciación de los precursores leucémicos en células maduras[4]. De esta forma, el clon leucémico avanza en la maduración mieloide, convirtiéndose susceptible a los mecanismos de muerte celular[1].

La utilidad del ATRA es incrementada por su capacidad de inducir la remisión sin producir aplasia medular y mejorar rápidamente la coagulopatía, lo que contribuye para reducir la morbimortalidad por hemorragias e infecciones durante el tratamiento de inducción[5], así el tratamiento con ATRA debe iniciarse inmediatamente en caso de sospecha morfológica, incluso antes de la confirmación genética del diagnóstico[6].

Generalmente, el tratamiento es bien tolerado excepto por desarrollar un síndrome conocido como síndrome de diferenciación (SD), descripto por primera vez en 1992 por Frankel et al, en nueve de los 35 (25%) pacientes diagnosticados recientemente con LPA[7]. El inicio de la SD, típicamente ocurre después de 10-12 días del inicio del tratamiento. Hiperleucocitosis aislada no es suficiente para el diagnóstico de SD, pues ello puede ser una manifestación de la actividad normal de diferenciación del ATRA. Fiebre y angustia respiratoria ocurre en más del 80% de los pacientes, infiltrado pulmonar, derrame pleural o pericárdico e insuficiencia renal aguda ha sido relatado en el 50%, 30%, y 10% de los pacientes respectivamente. A pesar de que no hay ningún criterio establecido, se ha sugerido que, al menos, tres señales y síntomas son necesarios para el diagnóstico[8].

La etiología de este síndrome no es completamente entendida, sin embargo, la infiltración de diferentes órganos por células mieloides es un hallazgo invariable[1].

Las manifestaciones del síndrome del ATRA son secundarias a tres mecanismos fisiopatológicos: 1) respuesta inflamatoria sistémica, 2) daño endotelial y obstrucción de la microcirculación, 3) infiltración del tejido. Estos se generan por el efecto del ATRA sobre la diferenciación de los promielocitos durante la cual ocurre síntesis y liberación de interleucinas, proteasas y expresión de moléculas de adhesión endotelial. Los promielocitos expuestos al ATRA forman agregados en la microcirculación con obstrucción de esta por su interacción con las moléculas de adhesión[9].

Este relato de caso tiene como objetivo llamar la atención para las peculiaridades del diagnóstico del síndrome del ATRA, así como la importancia de realizarlo precozmente y su correcto tratamiento a fin de disminuir la morbimortalidad del paciente.

RELATO DEL CASO

Escolar, 8 años y 2 meses, con diagnóstico anterior de Leucemia Promielocítica Aguda con tratamiento completo concluido hace 1 año y sin nuevas ocurrencias durante este periodo.

Dio entrada en el PSI del HC-UFTM el día 12 de abril de 2014 con queja de sangrado gingival, equimosis en miembros inferiores y plaquetopenia. En hemograma inicial visualizado el 70% de blastos, levantado hipótesis diagnóstica de recidiva de la enfermedad iniciándose entonces ATRA 25 mg/m^2/día y soporte hemoterápico. Mielograma evidenció medula ósea hiperplásica y homogénea, con el 90% de mieloblastos e inmunofenotipaje compatible con leucemia promielocítica aguda, confirmada con identificación del gen de fusión PML-RARA.

Al cuarto día de internación inició cuadro de edema de cara asociado a surgimiento de soplo cardiaco, hiperleucocitosis y fiebre. En la radiografía de tórax fue evidenciado infiltrado intersticial perihiliar bilateral.

Presentó paralelamente, en el postoperatorio de catéter totalmente implantado, hemotórax, siendo necesario drenaje torácico a la izquierda.

En el segundo día del postoperatorio, octavo día después del inicio del ATRA, mantenía drenaje de gran cantidad de secreción serosanguínea a la izquierda asociado a incómoda respiración con deterioro progresivo y disminución de la saturación de oxigeno. En la auscultación cardíaca, se evidencio soplo sistólico panfocal, y en el examen del aparato respiratorio se notó disminución del murmullo vesicular en la base derecha.

La radiografía mostraba empeoramiento del infiltrado perihiliar bilateralmente asociado a derrame pleural a la derecha que evolucionó con progresivo aumento. En el ecocardiograma se evidenció derrame pericárdico de pequeño volumen.

Realizada hipótesis diagnóstica de síndrome del ATRA, iniciado entonces dexametasona 20mg/día durante 3 días, suspenso ATRA por 72 horas y ofrecido soporte respiratorio y hemodinámico.

Paciente evolucionó satisfactoriamente con mejora del incómodo respiratorio y resolución de los derrames cavitarios a las 72 horas del uso de la dexametasona.

Reintroducido nuevamente al esquema quimioterápico de inducción el ATRA, sin nuevas ocurrencias.

DISCUSIÓN

La LPA es tratada con una droga específica, el ácido all-trans-retinoico (ATRA), que induce diferenciación terminal seguida de apoptosis de las células leucémicas. La terapia con ATRA contribuyó para mejora del pronóstico induciendo remisión en más del 90% de los casos[10].

Se necesita cuidado durante el tratamiento con ATRA debido al potencial de desarrollar el síndrome de diferenciación, formalmente conocido como síndrome del ATRA. Este un síndrome cardiorrespiratorio caracterizado por fiebre inexplicable, aumento de peso, disnea, infiltrado pulmonar intersticial, derrames pleural y pericárdico, insuficiencia renal aguda, falencia cardíaca e hipotensión[11], puede estar relacionada a hiperleucocitosis. Se ha sugerido que los pacientes que presentan el recuento de células blancas (leucocitos) mayor que 5000/µL en el primer día del tratamiento, 6000/µL en el quinto día, 10 000/µL en el décimo, o 15 000/µL en el décimo quinto día de tratamiento poseen riesgo mayor de desarrollar el síndrome del ATRA[12].

La letalidad observada por Frankel et al. fue de tres muertes en un universo de 35 enfermos[7], pero, desde su descubierta, la mortalidad de ese síndrome disminuyó aproximadamente el 2-10% debido a la intervención clínica precoz[8].

Los Factores de riesgo para desarrollo del síndrome no fueron todavía completamente definidos, sin embargo, los pacientes con leucocitos (WBC) de partida superior a $5x10^9$/L deben ser objeto de una supervisión de cerca para detectar cualesquier señal y síntoma de SD durante la terapia de inducción[8].

El diagnóstico es hecho clínicamente y se debe sospechar de los síntomas en todo paciente que presente al menos tres de las siguientes señales en la ausencia de otra causa aparente: fiebre, aumento de peso, incómodo respiratorio, infiltrado pulmonar, derrames pleural o pericárdico, hipotensión y falencia renal[13] (Tabla 1).

La terapia con corticosteroides ha mostrado ser efectiva cuando es administrada en las etapas iniciales, pero el mecanismo exacto de acción de la droga todavía no esta completamente claro. Se ha mostrado *in vitro* e *in vivo* que los corticosteroides pueden impedir la infiltración pulmonar de células de la LPA, a través de la reducción de la secreción de citocinas alveolar y, de ese modo, impedir el desarrollo de SD[14].

Tabla 1. Señales y Síntomas del síndrome de diferenciación[8]

Elevación en el recuento de células blancas (leucocitos)[1'2]	Aumento de peso mayor 5kg
Dispnea[1]	Dolor óseo
Incómodo Respiratorio[1]	Cefalea
Fiebre[1]	Hipotensión
Edema Pulmonar[1]	Falencia cardíaca congestiva
Infiltrado Pulmonar[1]	Falencia renal aguda
Derrame pleural y pericárdico[1]	Hepatotoxicidad
[1] Más común, [2] recuento > 10 x 10^9/L	

A la primera señal o síntoma del síndrome, el ATRA debe ser descontinuado y se debe iniciar 10 mg de dexametasona dos veces al día, al menos 3 días[12]. Si se resuelve el síndrome, el ATRA puede ser retomado con el 75% de la dosis inicial y, en seguida, aumentada para la dosis completa después de 3 a 5 días, si el síndrome no se repite[13] (Tabla 2).

Tabla 2. Manejo del síndrome de diferenciación[8]

Inicio medio	10-12 días después de inicio de la terapia con ATRA
Parámetros para monitorización	Recuento de Leucocitos Señales Vitales (temperatura, Frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y niveles presóricos) Necesidad de oxígeno Peso Nivel de creatinina
Tratamiento	Iniciar corticosteroides a la primera señal de SD Régimen sugerido: dexametasona 10mg dos veces al día hasta mejora de los síntomas asociado a la interrupción del ATRA. Reiniciar ATRA después de mejora completa de los síntomas

ATRA: ácido all-trans-retinoico; SD: síndrome de diferenciación.

En este caso, describimos un niño que presento recidiva de la leucemia promielocítica aguda, en quien fue iniciado pronto el tratamiento con ATRA. Después de 1 semana del inicio del tratamiento, se evidenciaron síntomas tales como disnea asociada a infiltrados pulmonares y derrames pericárdico y de la pleural bilateralmente. El diagnóstico se basó en señales y síntomas clínicos, siendo entonces iniciado el tratamiento recomendado con dexametasona. La respuesta al tratamiento fue a las 72 horas, siendo el ATRA reintroducido sin nuevas ocurrencias.

CONCLUSIÓN

El uso del ATRA está asociado, en el 5% al 20% de los pacientes, a un cuadro conocido como síndrome ATRA, síndrome retinoide o síndrome de diferenciación (SD), potencialmente fatal.

Otros datos de la literatura muestran que, a pesar de que el ATRA sea bien tolerado, aproximadamente uno para cada cuatro pacientes desarrollan el síndrome de diferenciación, y la mortalidad es alrededor del 1% al 7%.

La rápida identificación del cuadro clínico y el inicio precoz del tratamiento es esencial, pues el síndrome retinoide lleva a la disminución de la sobrevida libre de eventos y de la sobrevida global.

Eso refuerza la importancia del diagnóstico precoz, una vez que SD responde bien al tratamiento con dexametasona (10 mg dos veces al día, al menos 3 días).

La letalidad del síndrome ATRA está directamente relacionada principalmente a la demora en la identificación de este síndrome.

Ese relato llama la atención para la necesidad del diagnóstico precoz del síndrome ATRA, debiendo introducirse inmediatamente la dexametasona para que se alcance el éxito terapéutico.

REFERENCIAS

1. Jácomo RH, Figueiredo-Pontes LL, Rego EM. Do paradigma molecular ao impacto no prognóstico: uma visão da leucemia promielocítica aguda. Rev Assoc Med Bras. 2008;54(1):82-9. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302008000100026
2. Pinheiro RF, Pelloso LAF, Yamamoto M, Chauffaille MLLF, Bordim JO. Síndrome Atra: experiência de 10 anos. Rev Bras Canc. 2003;49(1):27-31.
3. Castaigne S, Chomienne C, Daniel MT, Ballerini P, Berger R, Fenaux P, et al. All-trans retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. I. Clinical results. Blood. 1990;76(9):1704-9. PMID: 2224119
4. Rego EM, Santana-Lemos BAA, Tamarozzi MB. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukemia: pathogenesis and risk factors. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008;30(suppl.2):33-6. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842008000800009
5. Martín del Pozo M, Cisneros de La Fuente E, Solano F, Martín ML, De la Serna J. El síndrome del ATRA como complicación del tratamiento en la leucemia promielocítica aguda. An Med Interna (Madrid). 2001;18(4):195-200.
6. Di Bona E, Avvisati G, Castaman G, Luce Vegna M, De Sanctis 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. PMID: 10792270 DOI: http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2000.01936.x
7. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrell RP Jr. The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. Ann Intern Med. 1992;117(4):292-6. PMID: 1637024 DOI: http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-117-4-292
8. Rogers JE, Yang D. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. J Oncol Pharm Pract. 2012;18(1):109-14. DOI: http://dx.doi.org/10.1177/1078155211399163
9. Carrillo-Esper R, Carvajal-Ramos R, Contreras-Domínguez V, Hernández-Aguilar C, Romano-Estrada L, Melo-Martínez C. Síndrome del ácido transretinoico: Reporte de un caso y revisión de la literatura. Gac Méd Méx. 2004;140(5):547-52.
10. Yoo ES. Recent advances in the diagnosis and management of childhood acute promyelocytic leukemia. Korean J Pediatr. 2011;54(3):95-105. PMID: 21738538 DOI: http://dx.doi.org/10.3345/kjp.2011.54.3.95
11. Yoshida H, Matsumura R, Sato E, Hashii Y, Ohta H, Ozono K. Late-onset differentiation syndrome in a child with acute promyelocytic leukemia. Int J Hematol. 2010;92(2):409-11. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s12185-010-0647-0
12. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. Blood. 2000;95(1):90-5.
13. de Botton S, Coiteux V, Chevret S, Rayon C, Vilmer E, Sanz M, et al. Outcome of childhood acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22(8):1404-12. DOI: http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.09.008
14. Luesink M, Pennings JL, Wissink WM, Linssen PC, Muus P, Pfundt R, et al. Chemokine induction by all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia: triggering the differentiation syndrome. Blood. 2009;114(27):5512-21. DOI: http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-02-204834