Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

RELATO DE CASO

Síndrome de diferenciação na leucemia promielocítica aguda: relato de caso pediátrico no 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]

Palavras-chave:
insuficiência respiratória, neoplasias, pediatria, leucemia promielocítica aguda.

Resumo

O uso do ácido all-trans-retinoico (ATRA) no tratamento de leucemia promielocítica aguda está associado, em 5% a 20% dos pacientes, a uma condição conhecida como síndrome de diferenciação. A apresentação clínica inclui sintomas respiratórios decorrente de lesão pulmonar associados a outros sintomas sistêmicos. Este caso chama a atenção para a necessidade do diagnóstico precoce, devendo o tratamento adequado ser imediatamente introduzido.

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 immediately proper treatment.

[1] Médica - Residente de Pediatria da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.
[2] Professora Doutora - IV adjunto da disciplina de pediatria da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Supervisora da Residência em UTI pediátrica da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

Endereço para correspondência:
Vanessa de Paula Tiago.
Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Av. Frei Paulino, nº 30, Bairro Abadia Uberaba - MG. Brasil. CEP: 38025-180.

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

INTRODUÇÃO

As leucemias mieloides agudas (LMA) constituem um grupo heterogêneo de doenças caracterizado pela expansão clonal de progenitores hematopoéticos imaturos na medula óssea levando ao bloqueio da hematopoese normal[1].

A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um subtipo da LMA, caracterizada pelo predomínio de células com morfologia característica pela translocação t(15,17) e por coagulopatia, que combina coagulação intravascular disseminada e fibrinólise[2].

A morfologia corresponde ao subtipo M3 da classificação franco-américo-britânica (FAB) e caracteriza-se pela interrupção da maturação mieloide e acúmulo de células leucêmicas semelhantes a promielócitos na medula óssea[1].

Do ponto de vista genético, a LPA está associada a translocações cromossômicas envolvendo o *locus* gênico do receptor do ácido retinoico (RARa) localizado no braço longo do cromossomo 17. A t(15;17) detectada em mais de 90% dos casos de LPA é o resultado da quebra e fusão dos genes *promyelocytic leukemia* (PML), localizado no cromossomo 15, e RARa, localizado no cromossomo 17. Os híbridos PML-RARa retêm a maioria dos domínios funcionais das proteínas parentais e atuam como produtos oncogênicos dominante-negativos, interferindo nas funções da via retinoide e do PML[1].

O maior impacto no tratamento da LPA foi, sem dúvida, a demonstração de que o ácido all-trans-retinoico (ATRA), em doses farmacológicas, permite a progressão da diferenciação celular[3].

O mecanismo de ação da droga é a indução à diferenciação dos precursores leucêmicos em células maduras[4]. Desta forma, o clone leucêmico progride na maturação mieloide, tornando-se susceptível aos mecanismos de morte celular[1].

A utilidade do ATRA é incrementada por sua capacidade de induzir a remissão sem produzir aplasia medular e melhorar rapidamente a coagulopatia, o que contribui para reduzir a morbimortalidade por hemorragias e infecções durante o tratamento de indução[5]; assim, o tratamento com ATRA deve ser iniciado imediatamente diante da suspeita morfológica, mesmo antes da confirmação genética do diagnóstico[6].

Geralmente, o tratamento é bem tolerado, exceto por desenvolver uma síndrome conhecida como síndrome de diferenciação (SD), descrita pela primeira vez em 1992 por Frankel et al.[7], em nove dos 35 (25%) pacientes diagnosticados recentemente com LPA. O começo da SD tipicamente ocorre após 10-12 dias após o início do tratamento. Hiperleucocitose isolada não é suficiente para o diagnóstico de SD, pois isso pode ser uma manifestação da atividade normal de diferenciação do ATRA. Febre e angústia respiratória ocorrem em mais de 80% dos pacientes, infiltrado pulmonar, derrame pleural ou pericárdico e insuficiência renal aguda têm sido relatados em 50%, 30%, e 10% dos pacientes, respectivamente. Embora não haja nenhum critério estabelecido, tem sido sugerido que, pelo menos, três sinais e sintomas são necessários para o diagnóstico[8].

A etiologia desta síndrome não é completamente entendida, porém, a infiltração de diferentes órgãos por células mieloides é um achado invariável[1].

As manifestações da síndrome do ATRA são secundárias a três mecanismos fisiopatológicos: 1) resposta inflamatória sistêmica; 2) dano endotelial e obstrução da microcirculação; 3) infiltração tecidual. Estes são desencadeados pelo efeito do ATRA sobre a diferenciação dos promielócitos durante a qual ocorrem síntese e liberação de interleucinas, proteases e expressão de moléculas de adesão endotelial. Os promielócitos expostos ao ATRA formam agregados na microcirculação com obstrução desta por sua interação com as moléculas de adesão[9].

Este relato de caso tem como objetivo chamar atenção para as peculiaridades do diagnóstico da síndrome do ATRA, bem como a importância de realizá-lo precocemente e o seu correto tratamento, a fim de diminuir a morbimortalidade do paciente.

RELATO DO CASO

Escolar, 8 anos e 2 meses, com diagnóstico pregresso de leucemia promielocítica aguda com tratamento completo concluído há 1 ano e sem intercorrências durante este período.

Deu entrada no PSI do HC-UFTM, no dia 12 de abril de 2014, com queixa de sangramento gengival, equimoses em membros inferiores e plaquetopenia. Em hemograma inicial, visualizados 70% de blastos, levantada hipótese diagnóstica de recidiva da doença, sendo então iniciado ATRA 25 mg/m^2/dia e suporte hemoterápico. Mielograma evidenciou medula óssea hiperplásica e homogênea, com 90% de mieloblastos e imunofenotipagem compatível com leucemia promielocítica aguda, confirmada com identificação do gene de fusão PML-RARA.

No quarto dia de internação iniciou quadro de edema de face associado a surgimento de sopro cardíaco, hiperleucocitose e febre. Na radiografia de tórax foi evidenciado infiltrado intersticial perihilar bilateral.

Apresentou paralelamente, no pós-operatório de cateter totalmente implantado, hemotórax, sendo necessária drenagem torácica à esquerda.

No segundo dia do pós-operatório, oitavo dia pós-início do ATRA, mantinha drenagem de grande quantidade de secreção serossanguínea à esquerda associada a desconforto respiratório, com piora progressiva e queda da saturação. À ausculta cardíaca, sopro sistólico panfocal evidente, e ao exame do aparelho respiratório notado diminuição do murmúrio vesicular também em base direita. A radiografia mostrava piora do infiltrado perihilar bilateralmente associado a derrame pleural à direita, que evoluiu com aumento progressivo. Ao ecocardiograma, evidenciado derrame pericárdico de pequeno volume.

Realizada hipótese diagnóstica de síndrome do ATRA, iniciado então dexametasona 20 mg/dia durante 3 dias, suspenso ATRA por 72 horas e oferecido suporte respiratório e hemodinâmico.

Paciente evoluiu satisfatoriamente, com melhora do desconforto respiratório e resolução dos derrames cavitários nas 72 horas do uso da dexametasona.

Reintroduzido novamente ao esquema quimioterápico de indução o ATRA, sem intercorrências.

DISCUSSÃO

A LPA é tratada com uma droga específica, o ácido all-trans-retinoico (ATRA), que induz diferenciação terminal seguida de apoptose das células leucêmicas. A terapia com ATRA contribuiu para melhora do prognóstico, induzindo remissão em mais de 90% dos casos[10].

Cuidado é necessário durante o tratamento com ATRA devido ao potencial de desenvolver a síndrome de diferenciação, formalmente conhecida como síndrome do ATRA. É uma síndrome cardiorrespiratória caracterizada por febre inexplicável, ganho de peso, desconforto respiratório, infiltrado pulmonar intersticial, derrames pleural e pericárdico, insuficiência renal aguda, falência cardíaca e hipotensão[11], e pode estar relacionada à hiperleucocitose. Tem sido sugerido que pacientes que apresentem a contagem de células brancas (leucócitos) que excede 5000/µL no primeiro dia do tratamento, 6000/µL no quinto dia, 10 000/µL no décimo, ou 15 000/µL no décimo quinto dia de tratamento têm risco aumentado para desenvolver a síndrome do ATRA[12].

A letalidade observada por Frankel et al.[7] foi de três mortes num universo de 35 doentes, mas desde a sua descoberta a mortalidade dessa síndrome diminuiu aproximadamente 2-10% devido à intervenção clínica precoce[8].

Os fatores de risco para desenvolvimento da síndrome ainda não foram completamente definidos, no entanto, os pacientes com leucócitos (WBC) de partida superior a $5x10^9$/L devem ser objeto de uma supervisão de perto para detectar quaisquer sinais e sintomas de SD durante a terapia de indução[8].

O diagnóstico é feito clinicamente e deve ser suspeitado em todo paciente que apresente a associação de pelo menos três dos seguintes sinais na ausência de outra causa aparente: febre, ganho de peso, desconforto respiratório, infiltrado pulmonar, derrames pleural ou pericárdico, hipotensão e falência renal[13] (Tabela 1).

A terapêutica com corticosteroides tem se mostrado efetiva quando administrada nos estágios iniciais, mas o mecanismo exato de ação da droga ainda não foi completamente esclarecido. Foi demonstrado *in vitro* e *in vivo* que os corticosteroides podem impedir a infiltração pulmonar de células da LPA, por meio da redução da secreção de citocinas alveolar e, desse modo, impedir o desenvolvimento de SD[14].

Tabela 1. Sinais e sintomas da síndrome de diferenciação[8]

Elevação na contagem de células brancas (leucócitos)[1,2]	Ganho de peso maior 5 kg
Dispneia[1]	Dor óssea
Desconforto respiratório[1]	Cefaleia
Febre[1]	Hipotensão
Edema pulmonar[1]	Falência cardíaca congestiva
Infiltrado pulmonar[1]	Falência renal aguda
Derrame pleural e pericardico[1]	Hepatotoxicidade
[1] Mais comum, [2] contagem > 10 x 10^9/L	

Ao primeiro sinal ou sintoma da síndrome, o ATRA deve ser descontinuado e dexametasona iniciada a 10 mg duas vezes ao dia por pelo menos 3 dias[12]. Se a síndrome for resolvida, o ATRA pode ser retomado com 75% da dose inicial e, em seguida, aumentado para a dose completa após 3 a 5 dias, se a síndrome não se repetir[13] (Tabela 2).

Tabela 2. Manejo da síndrome de diferenciação[8]

Início médio	10-12 dias após início da terapia com ATRA
Parâmetros para monitorização	Contagem de leucócitos Sinais vitais (temperatura, frequência respiratória, frequência cardíaca e níveis pressóricos) Necessidade de oxigênio Peso Nível creatinina
Tratamento	Iniciar corticosteroides ao primeiro sinal de SD Regime sugerido: dexametasona 10 mg duas vezes ao dia até melhora dos sintomas associada à suspensão do ATRA. Reiniciar ATRA após melhora completa dos sintomas

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

No nosso caso, se trata de uma criança apresentando recidiva da leucemia promielocítica aguda, em que foi iniciado prontamente o tratamento com ATRA. A mesma desenvolveu, após 1 semana do início do mesmo, sintomas como desconforto respiratório associado a infiltrado pulmonar e derrames pericárdico e pleural bilateral. O diagnóstico se baseou em sinais e sintomas clínicos, sendo, então, iniciado o tratamento recomendado com dexametasona. A resposta ao mesmo se mostrou nas 72 horas do tratamento, sendo o ATRA reintroduzido sem intercorrências.

CONCLUSÃO

O uso do ATRA está associado, em 5% a 20% dos pacientes, a um quadro conhecido como síndrome ATRA, síndrome retinoide ou síndrome de diferenciação (SD), potencialmente fatal.

Outros dados da literatura mostram que, embora o ATRA seja bem tolerado, aproximadamente um para cada quatro pacientes desenvolvem a síndrome de diferenciação, e a mortalidade gira em torno de 1% a 7%.

A rápida identificação do quadro clínico e o início precoce do tratamento são essenciais, pois a síndrome retinoide leva à diminuição da sobrevida livre de eventos e da sobrevida global.

Isso reforça a importância do diagnóstico precoce, uma vez que a SD responde bem ao tratamento com dexametasona (10 mg duas vezes ao dia, por pelo menos 3 dias).

A letalidade da síndrome ATRA está diretamente relacionada principalmente ao atraso na identificação desta.

Esse relato chama atenção para a necessidade do diagnóstico precoce da síndrome ATRA, devendo ser imediatamente introduzida a dexametasona para se alcançar o sucesso terapêutico.

REFERÊNCIAS

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