

Síndrome del ácido transretinoico. A propósito de un caso

Antonio Felipe del Río Prado,* Julia Aurora González López,* Mario Alberto Valdés Dávila,** Francisco Israel Guerrero Díaz***

RESUMEN

La leucemia promielocítica aguda es el subtipo de leucemia mieloide aguda de mejor pronóstico en el adulto. Su incidencia es menor a 10%. Desde el punto de vista citogenético se observa una translocación t (15;17). La incorporación del ácido transretinoico ha logrado altas tasas de remisión completa debido a la rápida desaparición de la coagulopatía y, en consecuencia, disminución de la tasa de recaídas, en comparación con el tratamiento de quimioterapia sola. Casi siempre es bien tolerado pero puede tener efectos secundarios; el más grave es el síndrome de ácido transretinoico, potencialmente mortal. Las manifestaciones son: fiebre, ganancia de peso, infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria, derrame pleural o pericárdico, hipotensión, insuficiencia hepática y renal. El tratamiento es con suspensión del ácido transretinoico, medidas de apoyo y altas dosis de esteroides.

Palabras clave: leucemia promielocítica aguda, ácido transretinoico, síndrome de ATRA.

ABSTRACT

Acute promyelocytic leukemia (APL) is now the most curable subtype of acute myeloid leukemia in adults. The incidence is less 10%, is common the t (15;17) translocation. The incorporation of transretinoic acid (ATRA) in induction results in a high complete remission rate, leads to a rapid resolution of characteristic life-threatening coagulopathy, and most importantly, decreases the relapse rate compared with treatment with chemotherapy alone. It is usually well tolerated but may have side effects, of which the most severe ATRA syndrome is potentially fatal. The manifestations are fever, weight gain, pulmonary infiltrates, respiratory distress, pleural or pericardial effusion, hypotension, liver and kidney failure. The treatment is based on suspension of the ATRA, support measures and high doses of steroids.

Key words: Acute promyelocytic leukemia, transretinoic acid , ATRA syndrome.

La leucemia promielocítica aguda representa 8 a 10% de las leucemias mieloides agudas. Tiene características clínicas y biológicas específicas; es más frecuente en jóvenes, tiende a la pancitopenia y

suele cursar con coagulación intravascular diseminada.¹ El tratamiento de primera línea de la leucemia promielocítica aguda consiste en la administración de ácido transretinoico, un fármaco que directamente induce: diferenciación celular en la médula ósea, inhibición del crecimiento celular y apoptosis. Sin embargo, puede manifestarse como efecto secundario síndrome de ATRA, ocasionado por el efecto del ácido transretinoico sobre la diferenciación de los promielocitos, lo que desencadena una respuesta inflamatoria sistémica, daño endotelial con síndrome de fuga capilar y obstrucción de la microcirculación e infiltración tisular.²

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 28 años de edad, con antecedente de hipotiroidismo primario de cinco años de evolución, tratada con 150 mcg de levotiroxina al día. Su padecimiento se inició con: debilidad generalizada, astenia, adinamia,

* Residente de tercer año de Medicina Interna.

** Jefe del servicio de Investigación y Enseñanza.

*** Profesor titular de la materia y médico adscrito a Medicina Interna.

Hospital Universitario de Saltillo Dr. Gonzalo Valdés Valdés, SSA. Saltillo, Coah.

Correspondencia: Dr. Antonio Felipe del Río Prado, Departamento de Investigación y Enseñanza del Hospital Universitario Dr. Gonzalo Valdés Valdés. Calzada Francisco I. Madero 1291, colonia Centro, Saltillo 25000, Coahuila. Correo electrónico: tdelrio@hotmail.com. Recibido: 20 de octubre 2010. Aceptado: febrero 2011.

Este artículo debe citarse como: del Río-Prado AF, González-López JA, Valdés-Dávila MA, Guerrero-Díaz FI. Síndrome del ácido transretinoico. A propósito de un caso. Med Int Mex 2011;27(3):310-313.

hiporexia, mareo, cefalea intensa y disnea ocasional de dos meses de evolución. Posteriormente se agregó fiebre no cuantificada, escalofrío y pérdida de peso, por lo que acudió a valoración. A la exploración física se le encontraron petequias en la cara, el tórax y el abdomen; cardiopulmonar sin afectación, no se palparon adenopatías ni visceromegalias. Las extremidades se encontraron con equimosis diseminadas y palidez generalizada de la piel y los tegumentos. La biometría hemática al ingreso fue de 2,890 leucocitos, 1900 neutrófilos, 880 linfocitos, hemoglobina de 8.43 g/dL, hematocrito 24.5% (anemia normocítica y normocrómica) y 33,000 plaquetas, deshidrogenasa láctica 959 IU/L, función hepática y renal conservadas, tiempos de coagulación en límites normales, perfil tiroideo normal y la radiografía de tórax normal (Figura 1). El aspirado de médula ósea se reportó hiper celular, con blastos de aspecto mieloide en su totalidad, con cuerpos de Auer en empalizada y con gránulos en su interior (Figura 2). Se estableció el diagnóstico de leucemia promielocítica aguda por inmunofenotipo y morfología de acuerdo con la clasificación francesa-americano-británica (FAB). Se inició tratamiento con quimioterapia con doxorrbicina ($60 \text{ mg/m}^2/\text{día}$) y ácido transretinoico ($45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$).

A partir del segundo día de tratamiento, la paciente tuvo: hipotensión, edema en los miembros inferiores, dificultad respiratoria con saturación de 78% a la oximetría de pulso, oliguria y elevación de azoados, con insuficiencia prerrenal (urea 115 mg/dL y creatinina 1.2 mg/dL) e hiperbilirrubinemia de 2.5 mg/dL.

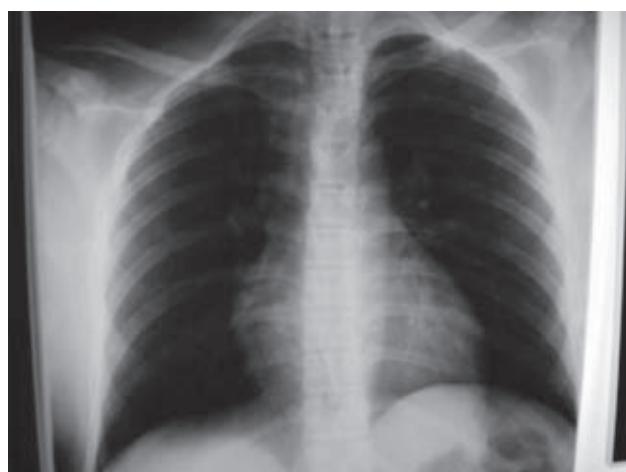


Figura 1. Radiografía de tórax normal al ingreso.

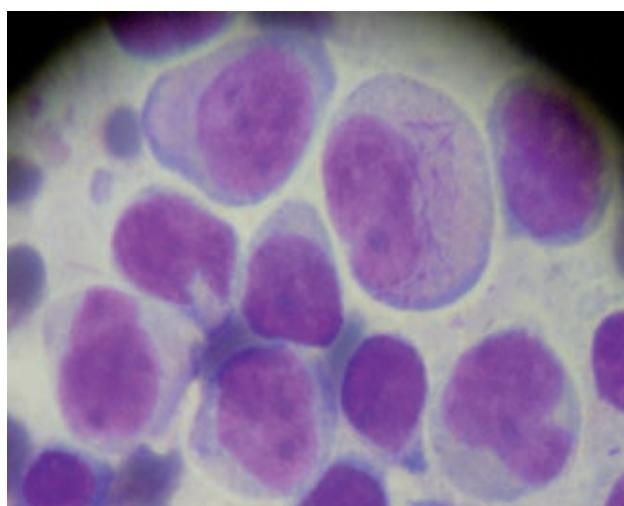
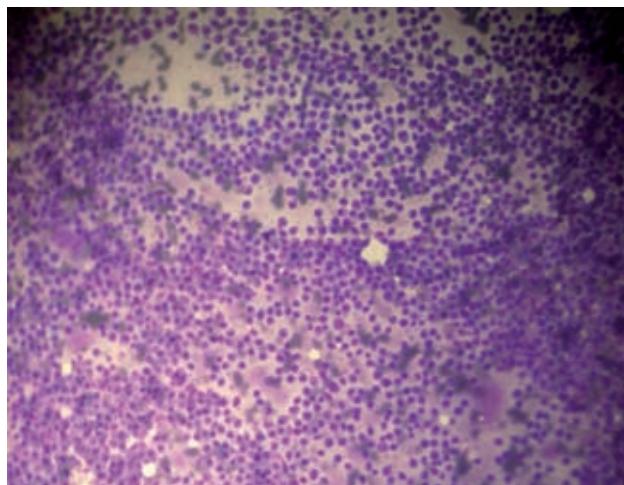


Figura 2. Médula ósea hipercelular, blastos de aspecto mieloide, con cuerpos de Auer en empalizada y gránulos en su interior.

Se le trasladó a la unidad de cuidados intensivos debido a inestabilidad hemodinámica e insuficiencia respiratoria (hipotensión de 80/55, oliguria, estertores crepitantes difusos, índice de Kirby de 116 y APACHE de 24 puntos). Se inició apoyo con ventilación mecánica controlada por presión con PEEP con 15 cm de agua y distensibilidad estática en 13 cm de agua. En la radiografía de tórax se observaron infiltrados intersticiales bilaterales (Figura 3) y ecocardiograma con datos de derrame pericárdico, sin afectación hemodinámica. Se inició tratamiento con un esquema de antibióticos de amplio espectro (imipenem, amikacina, vancomicina y fluconazol) ante la sospecha del proceso infeccioso en un paciente inmunocomprometido. Se reportaron cultivos de secreción bronquial, urocultivo



Figura 3. Radiografía de tórax posterior al tratamiento con ácido transretinoico. Se aprecian infiltrados intersticiales bilaterales.

y hemocultivo negativos. También se descartó infección por micobacterias y hongos. La búsqueda de virus resultó negativa. La biometría de control reportó: 2,450 leucocitos, 2,310 neutrófilos, 140 linfocitos, hemoglobina 5.39 g/dL, hematocrito 15.9%, 4,500 mil plaquetas. Se indicó transfusión de aféresis plaquetaria, plasmas y paquetes globulares. La dosis de ácido transretinoico se redujo a 20 mg al día y se inició la administración de dosis altas de dexametasona (16 mg cada 12 h) ante la posibilidad de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por ácido transretinoico.

La paciente continuó con deterioro ventilatorio y hemodinámico, a pesar del apoyo de volumen, inotrópicos, dosis altas de esteroide, ventilación mecánica con maniobras de reclutamiento y protección alveolar, con sangrados en diversos sitios (urinario, vaginal y oral). Las medidas de soporte no fueron eficaces: la paciente experimentó fracaso hemodinámico y, posteriormente, insuficiencia multiorgánica. Falleció en la unidad de cuidados intensivos.

DISCUSIÓN

En la mayoría de los pacientes con leucemia promielocítica aguda, el ácido transretinoico induce la remisión completa, combinado con arabinósido de citocina y antracíclicos. El ácido transretinoico regula el crecimiento, la diferenciación celular, la apoptosis y la función inmunitaria.³ El síndrome de ácido transretinoico es una complicación grave con una incidencia de 5 a 27% y mortalidad hasta de 30%. Este síndrome

lo describió por primera vez Frankel, en 1992, quien estableció los criterios clínicos de esta afección. La patogénesis de este síndrome no ha sido completamente entendida. Los tres mecanismos fisiopatológicos básicos descritos son: respuesta inflamatoria sistémica, daño endotelial con fuga capilar y obstrucción de la microcirculación que produce infiltración tisular. Existen múltiples factores implicados, entre ellos la liberación de múltiples citocinas IL-1, IL-2, IL-6 y FNT - α que promueven activación leucocitaria a través de la generación de óxido nítrico.⁴ La catepsina G, una proteasa de serina, aumenta la permeabilidad capilar, dañando el endotelio e interactuando con moléculas de adhesión celular, como las integrinas (CD11 a, CD 11b, CD 54). Esto favorece que los promielocitos se adhieran al endotelio y migren al intersticio celular.⁵ La expresión genética de moléculas de matriz extracelular (ICAM-1 y VCAM -1) permite la unión de la célula leucémica al endotelio y la afectación a la microcirculación. La migración de leucocitos al espacio alveolar es fundamental en la insuficiencia respiratoria. Está demostrado que la IL-8 y el oncogen regulador de crecimiento (GRO- α) participan en la quimiotaxis de neutrófilos, la adhesión celular y activamente en la inflamación pulmonar.⁶ Los hallazgos histopatológicos característicos son: edema, hemorragia, exudados fibrosos, daño microvascular e infiltración leucocitaria pulmonar, hepática y renal.⁷

El síndrome de ácido transretinoico aparece de 2 a 21 días después del inicio del tratamiento (con una media de siete días), algunos autores señalan que se ha asociado con altas dosis de ácido transretinoico (45 mg/m^2), por lo que se ha sugerido utilizar dosis más bajas ($15\text{-}25 \text{ mg/m}^2$).⁸ Se manifiesta clínicamente por insuficiencia respiratoria (89%), fiebre (81%), infiltrados pulmonares (81%), ganancia de peso y edema (50%), derrame pleural (47%), insuficiencia renal (39%), derrame pericárdico (19%) e insuficiencia hepática (15%).⁹ La lesión renal más frecuente es la necrosis tubular y la infiltración renal por linfocitos.¹⁰ El diagnóstico de este síndrome es sobre todo clínico y en algunos casos puede ser difícil de diferenciar de la enfermedad de base o de sus complicaciones sépticas. Hay una gran semejanza entre el síndrome de ácido transretinoico y el síndrome de hiperpermeabilidad capilar que se caracteriza por infiltración neutrofílica en el intersticio alveolar, con necrosis fibrinoide y trombosis capilar.¹¹

El tratamiento consiste en la suspensión del ácido transretinoico. No se ha establecido que el retiro del medicamento sea una medida eficaz, aunque se considera prudente interrumpir su administración hasta que los síntomas y signos hallan remitido. Los esteroides a dosis altas son fundamentales por su efecto modulador en la función endotelial. La dexametasona es el esteroide de elección a dosis de 10-20 mg cada 12 h y en etapas tempranas revierte este síndrome. Generalmente se requiere el uso de volumen y vasopresores, debido a la pérdida importante de volumen intravascular. En la mayoría de los casos existen datos compatibles de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda secundario a la administración de ácido transretinoico que requiere ventilación mecánica y maniobras de reclutamiento alveolar. Existen casos descritos en los que la ventilación mecánica no invasiva puede ser útil.¹² La insuficiencia renal que casi siempre es de tipo prerenal puede responder inicialmente al uso de volumen; sin embargo, en 15% de los casos se puede requerir tratamiento renal sustitutivo. Una vez que se resuelve el síndrome, el ácido transretinoico puede reiniciarse de forma segura en la mayoría de los casos en combinación con esteroides y la quimioterapia; sin embargo, se requiere una observación estricta del paciente. En la actualidad existen estudios que se han enfocado en descubrir posibles blancos a nivel endotelial (IL-8, GRO- α), para crear regímenes terapéuticos para tratar la inflamación pulmonar.

CONCLUSIÓN

El síndrome de ácido transretinoico es una complicación frecuente y grave del tratamiento de la leucemia promielocítica aguda con ácido transretinoico, con un riesgo elevado de muerte por insuficiencia respiratoria y multiorgánica. Es indispensable reconocer rápidamente el

cuadro porque el tratamiento temprano con dosis altas de esteroides es efectivo en muchos casos.¹³

REFERENCIAS

- Tallman M, Nabhan C, Feusner J, et al. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood* 2002;99:759-767.
- Carrillo-Esper R, Carvajal R, Contreras V y col. Síndrome del ácido transretinóico. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Gac Méd Mex* 2004;140(5).
- Tsai W, Hsu H, Chyn Lin C, et al. Role of interleukin-8 and growth-regulated oncogene α in the chemotactic migration of all-trans retinoic acid-treated promyelocytic leukemic cells toward alveolar epithelial cells. *Crit Care Med* 2007;35:879-885.
- Kakkar N, Dhameja N, Das A, et al. ATRA Syndrome with extensive Organ infiltration. *American Journal of Hematology* 2002;71:59-66.
- Ninomiya M, Kiyoi H, Ito M, et al. Retinoic acid syndrome in NOD/scid mice induced by injecting an acute promyelocytic leukemia cell line. *Leukemia* 2004;18:442-448.
- Tsai W, Hsu H, Chyn Lin C, et al. Role of interleukin-8 and growth-regulated oncogene α in the chemotactic migration of all-trans retinoic acid-treated promyelocytic leukemic cells toward alveolar epithelial cells. *Crit Care Med* 2007;35:879-885.
- Tallman M, Andersen J, Schiffer C, et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood* 2000;95:90-95.
- De Botton S, Dombret H, Sanz M, et al. Incidence, clinical features, and outcome of All Trans-Retinoic Acid Syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998;92(8): 2712-2718.
- Zimmerman J. Understanding another acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007;35(3): 974-975.
- Sastre A, Gago E, Baños M, y col. Insuficiencia renal aguda en el síndrome de ácido-transretinóico. *Nefrología* 2007;27(2).
- Nicolls M, Terada L, Turder R, et al. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying pulmonary capillitis in the retinoic acid syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1302-1305.
- Bassani M, Oliveira A. Noninvasive ventilation in a pregnant patient with respiratory failure from all-trans-retinoic-acid (ATRA) syndrome. *Respir Care* 2009;54(7):969-972.
- Martín del Pozo M, Cisneros E, Solano F y col. El síndrome del ATRA como complicación del tratamiento en la leucemia promielocítica aguda. *Ann Med Int* 2001;18(4):195-200.