

---

# SINDROME DE DIFERENCIACION ASOCIADO A TRETINOINA: Caso Clínico

---

## DIFFERENTIATION SYNDROME ASSOCIATED TO TRETINOIN: Case Report

Maria Verónica Agrelo Brito, Gabriela Mariel Audisio, Ana Alejandra Chalup  
Dr. Néstor Adrián Fernández Céspedes

Servicio de Clínica. Hospital "Dr. José R. Vidal". Corrientes-Argentina.

### Resumen

**Introducción:** La leucemia promielocítica aguda (LPA) representa el 8-10% de las leucemias mieloides agudas. El tratamiento de primera línea de la LPA consiste en la administración de Tretinoína. Uno de los más graves efectos adversos de este fármaco es el denominado Síndrome de Diferenciación, el cual se produce en el 6-26% de los pacientes tratados con Tretinoína.

**Caso clínico:** Paciente de sexo femenino de 32 años de edad que consulta por presentar equimosis, hematomas generalizados, gingivorragia e hipertrofia gingival, astenia, adinamia y síndrome febril. Tras un laboratorio, se asume a la paciente como Leucemia Aguda y es derivada al Hospital "Dr. José R. Vidal".

Se realiza punción-aspiración de médula ósea, cuyo análisis citogenético es compatible con una Leucemia Mieloide Aguda de subtipo M3.

Se inicia el tratamiento quimioterápico con Mitoxantrona y Tretinoína, farmacoprofilaxis con Dexametasona y Omeprazol. A los 20 días de iniciado el dicho tratamiento, la paciente desarrolla Síndrome de Diferenciación.

**Discusión:** Los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el Síndrome de Diferenciación son: respuesta inflamatoria sistémica, daño endotelial con síndrome de fuga capilar y obstrucción de la microcirculación que produce infiltración tisular.

El diagnóstico, esencialmente clínico, y el tratamiento correcto permiten extremar las medidas de prevención e iniciar precozmente la terapéutica pertinente. Desgraciadamente, la forma más apropiada para predecir, prevenir o tratar el síndrome aún no ha sido establecida. Podría ser beneficioso la terapia con corticoides (dexametasona a dosis altas) y la supresión de la administración de Tretinoína.

**Palabras Claves:** Leucemia Promielocítica Aguda, Tretinoína, Síndrome de Diferenciación.

### Abstract

**Introduction:** Acute Promyelocytic Leukemia (APL) represents 8-10% of acute myeloid leukemias. The the treatment of first line of APL is administration of Tretinoin. One of the most serious side effects of this drug is the Differentiation Syndrome, which develops in 6-26% of the patients treated with Tretinoin.

**Clinic Case:** Female patient, 32 years old, consulted for ecchymosis, widespread bruises, gingivorragia and gingival hypertrophy, asthenia, adynamia and fever. After a blood test, the patient is diagnosed with Acute Leukemia and is derivated to the "Dr. José R. Vidal" Hospital.

A bone marrow puncture-aspiration was performed, which cytogenetic analysis is compatible with Acute Myeloid Leukemia subtype M3.

Chemotherapeutic treatment with Mitoxantrone and Tretinoin is started, accompanied by pharmacoprophylaxis with Dexamethasone and Omeprazole. Twenty days after this treatment was started, the patient develops the Differentiation Syndrome.

**Discussion:** The physiopathologic mechanisms involved in the Differentiation Syndrome are: Sitemic Inflammatory Response, endothelial damage with capillary leak syndrome and microcirculation obstruction, which causes tissue infiltration.

An essentially clinic diagnosis and a right treatment allows to consider all the prevention actions and start a suitable early therapy. Unfortunately, the most appropriate way to predict, prevent and treat this syndrome has not been established yet. Corticoid therapy (dexamethasone in high doses) and supresion of Tretinoin could be beneficial.

**Key Words:** Acute Promyelocytic Leukemia, Tretinoin, Differentiation Syndrome.

### INTRODUCCION

La leucemia promielocítica aguda (LPA) representa el 8-10% de las leucemias mieloides agudas. Tiene características clínicas y biológicas específicas: más frecuente en jóvenes, leucopénica de inicio y suele cursar con coagulación intravascular diseminada. Citogenéticamente se observa la existencia de la translocación t (15;17) que da lugar al gen híbrido

PML/RAR, debido a la fusión del gen PML ubicado en el cromosoma 15 con el gen que codifica para el receptor del ácido retinoico presente en el cromosoma 17.<sup>1</sup>

El tratamiento de primera línea de la LPA consiste en la administración de Tretinoína, un fármaco antineoplásico que produce inducción directa de la diferenciación celular en la médula ósea, inhibición del crecimiento celular y apop-

tosis.<sup>2</sup> El Tretinoína ha sido el mejor avance en LPA. En grandes grupos de ensayos, se establece que la curva de supervivencia libre de enfermedad en 4-5 años es ahora del 70-80%<sup>2, 3,4,5</sup>

Huang y cols. en 1988 fueron los primeros en demostrar que el Tretinoína lograba la remisión completa en el 63-96% de los pacientes con LPM, además de controlar las alteraciones de la coagulación.<sup>1</sup> Sin embargo, la administración de Tretinoína tiene importantes efectos adversos. Uno de los más graves es el denominado Síndrome de Diferenciación. Se caracteriza por fiebre sostenida, disnea, distress respiratorio, infiltrados intersticiales pulmonares, derrame pleural y/ o pericárdico, sobrecarga de volumen, hipotensión y/ o insuficiencia renal aguda.<sup>1,6</sup>

El distress respiratorio se desarrolla dentro del contexto del síndrome y es la manifestación más grave de todas. El Síndrome de Diferenciación se produce en el 6-26% de los pacientes tratados con Tretinoína y comienza entre los días 2 y 20 del inicio del tratamiento con ácido retinoico (media 7 días).<sup>1,7</sup> Su evolución varía desde formas tórpidas hasta hiperagudas y puede ser fatal.<sup>8</sup>

El Tretinoína fue descrito por primera vez por Frankel en 1992. Posteriormente fue corroborado por De Botton, Tallman, y otros.<sup>6,8</sup> La serie más numerosa es la de De Botton, con 413 casos de LPA.<sup>8</sup>

La patogénesis del Síndrome de Diferenciación no ha sido todavía dilucidada, pero varios mecanismos fisiopatológicos han sido propuestos. Existe evidencia de que la Cathepsina G, una serina proteasa que es conocida por mejorar la permeabilidad capilar es estimulada en pacientes tratados con Tretinoína.<sup>9</sup> El Tretinoína también produce un aumento de la expresión de LFA-1 y otra molécula de adhesión celular en la superficie de la célula de la LPA que trae como resultado un aumento de la adhesión de moléculas en el epitelio.<sup>10,11</sup>

## CASO CLINICO

Paciente de sexo femenino de 32 años de edad que consulta por presentar equimosis, hematomas generalizados, gingivorragia e hipertrofia gingival, astenia, adinamia, sensación de cuerpo caliente, chuchos y escalofríos de 7 días de evolución.

Consulta al hospital de su localidad, donde se le realiza laboratorio que informa: Hematocrito (HTO) 21% microcíticos e hipocrómicos, Glóbulos blancos (GB) de 3000/mm<sup>3</sup> (16% de segmentados, 28% de linfocitos, 56% de blastos y 1% de eritroblastos) y 6000 plaquetas quick 60%, KPTT 36", Howell 160", fibrinógeno 149 mg/dl, PDF 50 mg/dl. Se asume a la paciente como Leucemia Aguda y es derivada al Servicio

de Clínica del Hospital "Dr. José R. Vidal" de la ciudad de Corrientes.

Al examen físico: paciente lúcida, orientada en tiempo y espacio, palidez cutáneo- mucosa, equimosis y hematomas generalizados. Aparato Cardiovascular R1 – R2 normofonéticos, soplo sistólico 3/6 en foco mitral sin irradiación. Aparato Respiratorio: Buena entrada bilateral de aire sin ruidos agregados. Abdomen: simétrico, depresible e indoloro con petequias en hipogastrio. No se palpan organomegalias. Aparato Genitourinario: puntos ureterales y puño percusión negativa, diuresis conservada, orinas concentradas.

Laboratorios: HTO 22%, GB 3000 mm<sup>3</sup>, plaquetas 10000, Eritrosedimentación 100 mm 1° hora, Glucemia 144 mg/ dl, Bilirrubina Total 0, 51 mg/ dl, GOT 50, GPT 63, LDH 1097 U/L FAL 107 U/ L, Urea 60 mg/ dl, Creatinina 0, 82 mg/ dl Estudios complementarios: Radiografía de Tórax Normal, Electrocardiograma Taquicardia Sinusal

Se realiza punción- aspiración de médula ósea. Citogenético: PML-RARA detectable. Citometría de flujo expresa antígenos: CD45++, CD13++, CD33++, MPO, CD15 HLADR. La presente marcación en el contexto clínico de una leucosis aguda es compatible con una Leucemia Mieloide Aguda (LMA), con características inmunofenotípicas sugestivas de subtipo M3.

Se inicia el tratamiento quimioterápico con Mitoxantrona 12 mg/m<sup>2</sup> día 1-4, Tretinoína 80 mg/día 1- 30, farmacoprofilaxis con Dexametasona 24 mg/día, Omeprazol 40 mg/día.

La paciente evoluciona hemodinámicamente estable, pancitopénica con lo que recibe transfusión de hemoderivados (plaquetas y glóbulos rojos desplasmatizados e irradiados y con filtros), febril sin foco infeccioso aparente, se realizan hemocultivos y urocultivos siendo los resultados negativos, se indica Ceftacídima 6 g/día y Amikacina 1 g/día en forma empírica.

A los 20 días de iniciado el tratamiento quimioterápico, la paciente evoluciona somnolienta, sudorosa con inestabilidad hemodinámica, hipotensa, taquicárdica, mala mecánica respiratoria, rales bibasales, roncus y sibilancias en ambos campos pulmonares, Radiografía de Tórax evidencia infiltrados intersticiales bilaterales a predominio derecho. Se asume a la paciente como un Síndrome de Diferenciación, pasa a Unidad de Terapia Intensiva donde se produce el óbito.

## DISCUSION

El Síndrome de Diferenciación es una complicación del tratamiento de la LPA y se caracteriza por un aumento de la permeabilidad capilar, fiebre, hipotensión y extravasación de líquido. Los tres mecanismos fisiopatológicos descriptos

son: respuesta inflamatoria sistémica, daño endotelial con síndrome de fuga capilar y obstrucción de la microcirculación que produce infiltración tisular.<sup>12</sup> Estos mecanismos son desencadenados por el efecto del Tretinoína sobre la diferenciación de promielocitos. Aunque el Tretinoína también se utiliza en el tratamiento de otros procesos, como síndromes mielodisplásicos, metástasis de cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumores neurales y cáncer de próstata el Síndrome de Diferenciación sólo se ha descrito en el tratamiento de la LPA, debido al efecto selectivo del Tretinoína a nivel de los promielocitos y no de otras estirpes celulares.<sup>7, 13, 14</sup>

En concordancia con los resultados expuestos por De Botton, esta paciente desarrolló el síndrome a los 20 días de haber iniciado el tratamiento con Tretinoína, manifestando alguno de los signos y síntomas del mismo.<sup>8</sup> El diagnóstico de ésta entidad es esencialmente clínico, y en algunos casos puede ser difícil de dife-

renciar de la enfermedad de base o de sus complicaciones sépticas. Por otro lado, la eficacia de la terapia específica es controvertida. Se sugiere que puede ser beneficioso el tratamiento con corticoterapia (dexametasona a dosis altas) y la supresión de la administración de Tretinoína,<sup>15</sup> pero esto fue llevado a cabo en la paciente con pocos resultados favorables.

En conclusión, el Síndrome de Diferenciación es muy frecuente en los pacientes con LPA tratados con Tretinoína, suele ser grave y tiene una alta tasa de mortalidad. El diagnóstico y el tratamiento correcto permiten extremar las medidas de prevención e iniciar precózmemente las medidas terapéuticas pertinentes. Desgraciadamente, la forma más apropiada para predecir, prevenir o tratar el síndrome aún no ha sido establecida.<sup>6</sup>

### Agradecimientos

Al Dr. Emilio Lanari, Jefe del Servicio de Hematología del Hospital "Dr. José R. Vidal"

---

### BIBLIOGRAFIA

1. Frankel SR, Eardley A, Lauwer G y cols. The «retinoic acid syndrome» in acute promyelocytic leukemia. *Ann Int Med* 1992 117: 292-6.
2. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997 337:1021-1028.
3. Fenax P, Chastang C, Chevret S, Sanz M, Dombret H. A randomized comparison of all-trans retinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1999 94: 1192-1200.
4. Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, Avvisati G, Rayon C, Barbui T. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000 96: 1247-1253.
5. Lengfelder E, Reichert A, Schoch C, Haase D, Haferlach T, Löffler H, Staib P, Heyll A, Seifarth W, Saussele S, Fonatsch C, Gassmann W, Ludwig WD, Hochhaus A, Beelen D, Aul C, Sauerland MC, Heinecke A, Hehlmann R, Wormann B, Hiddemann W, Buchner T. Double induction strategy including high dose cytarabine in combination with all-trans retinoic acid: effects in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. German AML Cooperative Group. *Leukemia* 2000 14: 1362-1370.
6. Martin S Tallman, Janet W Andersen, Charles A Schiffer. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. The European APL Group *Blood* 2000 95: 90- 95.
7. Treat J, Friedland D, Luginbuhl W y cols. Phase II trial of alltrans retinoic acid in metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Invest* 1996 14: 415.
8. De Botton S, Dombret H, Sanz M y cols. Incidence, clinical features, and outcome of all trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1998 92: 2712.
9. Seale J, Delva L, Renesto P, Balitrand N, Dombret H, Scrobohaci ML, Degos L, Paul P, Chomienne C. All-trans retinoic acid rapidly decreases cathepsin G synthesis and mRNA expression in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1996 10: 95-101.
10. Larson RS, Brown DC, Sklar LA. Retinoic acid induces aggregation of the acute promyelocytic leukemia cell line NB-4 by utilization of LFA-1 and ICAM-2. *Blood* 1997 90: 2747-2756.
11. Brown DC, Tsuji H, Larson RS. All-trans retinoic acid regulates adhesion mechanism and transmigration of the acute promyelocytic leukaemia cell line NB-4 under physiologic flow. *Br J Haematol* 1999 107: 86-98.
12. Martín M, Cisneros E, Slano F y cols. The retinoic acid syndrome, a complication of promyelocytic leukemia therapy. *An Med Intern* 2001 18 (4): 195-200.
13. Gregnan F, Fagioli M, Alcalay M y cols. Acute promyelocytic leukemia: from genetics to treatment. *Blood* 1994 83: 10-25.
14. Fenax P, Chomienne C, Degos L. Treatment of acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001 14: 153-74.
15. Gordon M, Jakubowski A, Frankel S y cols. Neutrophil (PMN) function in patients with acute promyelocytic leukemia (APL) treated with all-trans retinoic acid (ATRA) (abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1991 10: A761.