

CASO CLINICO

SINDROME DE ATRA

Alberto Vizueth Martínez¹, Erika Belem Moedano Álvarez², Daniel Ramírez Morelos³, Juliette Areli López Villeda³, Diana Ramírez Trejo³.

1. Maestro en Administración de los Servicios de Salud/Jefe de Investigación del Hospital del Niño DIF Hidalgo, México
2. Licenciada en Farmacia/Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital del Niño DIF Pachuca Hidalgo, México.
3. Pasantes de la Licenciatura en Farmacia Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México.

Resumen

La leucemia promielocítica aguda (APL) es el subtipo de leucemia mieloide aguda de mejor pronóstico en niños. Su incidencia es menor a 10%. Desde el punto de vista citogenético se observa una translocación t (15;17). En la terapéutica 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 monoterapia. En general es un fármaco bien tolerado pero puede tener reacciones adversas; el más grave es el síndrome de ácido transretinoico (ATRA), potencialmente mortal. Las manifestaciones clínicas 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. Se presenta un caso clínico del hospital del Niño DIF con APL y Síndrome de ATRA.

Palabras clave: Acido trans-retinoico, Síndrome de ATRA, leucemia promielocítica aguda.

Abstract

The leukemia promyelocytic acute (APL) is the subtype of leukemia myeloid acute of better prognosis in children. Its incidence is less than 10%. From the point of view cytogenetic is observed a translocation t (15; 17). The addition of the acid transretinoico has achieved high rates of complete remission because of the rapid disappearance of the coagulopathy and,

consequently, decrease in the rate of relapses, compared with monotherapy treatment. In general it is a well-tolerated drug but can have adverse reactions; the most serious is transretinoico acid (ATRA), potentially fatal syndrome. The manifestations are: fever, weight gain, pulmonary infiltrates, syndrome of shortness of breath, hypotension, pleural effusion or pericardial, hepatic and renal insufficiency. The treatment is with suspension of the acid transretinoico, measures of support and high doses of steroids. It presents a case clinical of the Hospital del Niño DIF with APL and syndrome of ATRA.
Key words: Trans retinoic acid, ATRA syndrome, acute promyelocitic leukemia

Objetivo

Describir el síndrome del ATRA como complicación del tratamiento con ácido holo-trans-retinoico (ATRA), en la leucemia promielocítica aguda (APL).

Introducción

Se estima que en México existen anualmente entre 5,000 y 6,000 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años. Entre los que destacan principalmente las leucemias, que representan el 52% del total de los casos; linfomas el 10% y los tumores del sistema nervioso central el 10%¹. El cáncer infantil es la principal causa de muerte por enfermedad en mexicanos entre 5 y 14 años de edad, conforme a las cifras preliminares 2013 reportadas en el Sistema Estadístico Epidemiológico de las Defunciones (SEED)¹. La leucemia promielocítica aguda (APL) es un subtipo del cáncer de leucemia mieloide aguda (AML). La APL representa entre el 4 y

el 8% de todos los casos de AML en la infancia².

En la APL, la médula ósea produce demasiadas células llamadas promielocitos. Cuando se juntan demasiados promielocitos en la médula, desplazan a las células sanguíneas sanas. Si no hay suficientes células sanguíneas sanas para cumplir con sus funciones, los pacientes corren alto riesgo de infección o sangrado³.

Tiene características clínicas y biológicas específicas; es más frecuente en jóvenes, es muy poco frecuente en niños menores de 3 años. La edad promedio en el momento del diagnóstico es de entre 8 y 10 años. Un diagnóstico de APL debe considerarse una emergencia médica ya que tiende a la pancitopenia y suele cursar con coagulación intravascular diseminada⁴.

En general, el tratamiento de la APL tiene tres fases:

- Inducción — Esta fase suele incluir la administración de ácido trans-retinoico (ATRA). Se combina con quimioterapia estándar. (Los estudios futuros planean usar trióxido de arsénico durante la inducción para un grupo selecto de pacientes)².

- Consolidación/intensificación — En esta fase se administran juntos el ATRA, un fármaco conocido como trióxido de arsénico y la quimioterapia. La combinación se usa para deshacerse de todas las células que podrían haber estado inactivas durante la primera fase pero podrían comenzar a crecer y hacer que la APL reaparezca (reincidencia)².

- Mantenimiento — la ATRA y la quimioterapia se administran durante un año, aproximadamente, para evitar una reincidencia de la APL.

Este tratamiento de tres fases suele ser exitoso².

Los retinoides son fármacos relacionados con la vitamina A. Controlan el crecimiento celular normal, la diferenciación celular, la muerte celular durante el desarrollo embrionario y en determinados tejidos a lo largo de la vida³. El efecto de los retinoides sobre las células está controlado por receptores que se encuentran en el núcleo de cada célula (receptores nucleares). Hay dos tipos principales de receptores nucleares de retinoides: receptores del ácido retinoico (RAR) y receptores del retinoide X (RXR)⁴.

El ATRA es un metabolito que activa a estos receptores, promoviendo la maduración celular induciendo la apoptosis.³

Debido a su efecto pro-apoptótico e inductor de diferenciación celular, el ácido trans-retinoico es un fármaco antineoplásico que es utilizado para tratar la APL en personas que no respondieron a otros tratamientos. Este medicamento combinado con arabinósido de citosina, antracíclicos y mitoxantrona, induce remisiones completas en 92% de los casos⁵.

En la práctica clínica, la utilidad del ATRA se ve incrementada por su capacidad de inducir la remisión sin producir aplasia medular y mejorar rápidamente la coagulopatía de consumo, lo que contribuye a reducir la morbi-mortalidad por hemorragias o infecciones durante el tratamiento de inducción. Sin embargo el tratamiento con ATRA cuenta con dos importantes limitaciones: el desarrollo de resistencias a corto plazo y el llamado "Síndrome del ATRA" (SATRA)⁷. Este síndrome lo describió por primera vez Frankel, en 1996.

La resistencia al ATRA se produce por una reducción progresiva de los niveles plasmáticos del fármaco provocada por la inducción enzimática de la citocromo-oxidasa P450 y de proteínas transportadoras de membrana (CRABP) a nivel hepático, lo que determina una menor biodisponibilidad del fármaco. Esto supone que las remisiones completas conseguidas con ATRA recaen en breve plazo si no se aplican otras medidas complementarias⁶. Como continuar con un tratamiento de post-remisión (consolidación) o incluir al paciente en programa de Trasplante Autólogo de Medula Ósea (TAMO), alogénico (si existe donante HLA compatible) o autólogo por cultivos celulares de sangre periférica (TASP), siempre que cumpla los criterios de indicación del TMO⁶.

El SATRA se caracteriza clínicamente por fiebre, insuficiencia respiratoria con hipoxemia, infiltrados pulmonares en la radiología de tórax, derrame pleural y ganancia de peso con edemas o hepatomegalia. Algunos pacientes también desarrollan hipotensión ortostática, derrame pericárdico, insuficiencia renal o alteraciones en pruebas de función hepática. Puede aparecer hasta en el 25% de los pacientes con APL tratados con ATRA en la inducción,

con o sin quimioterapia acompañante. Típicamente se inicia en los primeros días del tratamiento y sin las medidas adecuadas produce una elevada mortalidad⁶.

Sus manifestaciones pueden solaparse o confundirse con otras complicaciones como una neumonía o infección nosocomial, insuficiencia cardíaca o pericarditis. 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 sépticas⁶.

El tratamiento consiste en la suspensión del ATRA. 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 endotelial⁵.

La dexametasona es el esteroide de elección a dosis de 10-20 mg cada 12 h y en etapas tempranas revierte este síndrome⁶. Generalmente se requiere el uso de volumen y vasopresores, debido a la pérdida importante de volumen intravascular⁵. En la mayoría de los casos existen datos compatibles de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda secundario a la administración de ATRA que requiere ventilación mecánica y maniobras de reclutamiento alveolar⁵. Existen casos descritos en los que la ventilación mecánica no invasiva puede ser útil. La insuficiencia renal que casi siempre es de tipo prerrenal puede responder inicialmente al uso de volumen; sin embargo, en 15% de los casos se puede requerir tratamiento renal sustitutivo⁵. Una vez que se resuelve el SATRA, el ácido trans-retinoico 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 paciente⁵.

Presentación del caso

Paciente femenino de 2 años 4 meses de edad, producto de la Gesta 2, Madre y Padres vivos sanos aparentemente quien se le diagnosticó Leucemia Mieloblástica Promielocítica translocación 15:17 actualmente en Inducción a la Remisión (protocolo nacional), quien presento su primera hospitalización al año de edad por

intolerancia a la vía oral. Inicio su padecimiento en Mayo del 2015 al notar "moretones" que atribuyo a golpes, presento a demás palidez progresiva aumento de equimosis, se recabaron laboratorios BH: 8.1 g/dL, Plaquetas 4000, Leucocitos 5600, Química Sanguínea con Hiperuricemia, Fosforo 4.95 mg/ dL confirmándose su diagnóstico. Su tratamiento de Quimioterapia se inició un mes después de ser diagnosticada a base de Daunorrubicina 25 mgm2scdia, Tretinoína 45 mgm2scdia, Dexametasona 2.5 mgsm2scdia, con el cual se pretendía lograr el 95 % de remisión completa y sobrevivida de la enfermedad hasta el 80-85 % con ATRA. Inició su segundo ciclo de quimioterapia con 40 mg de Tretinoína cada 24 horas, sin presentar datos de alarma, curso 5 ciclos de quimioterapia con ATRA, sin embargo seis meses después ingresó a hospitalización por presentar fiebre de hasta 38°C de 4 horas de evolución, así como una lesión circular de 0.5 cm de diámetro de bordes oscuros con presencia de eritema perilesional en el cuello, también presentó neutropenia e infección de tejidos blandos, egresó sin complicaciones; reingresa para continuar con su ciclo de Quimioterapia pero presentaba Neutropenia grado IV por lo que se pospone.

Posteriormente, vuelve a ser hospitalizada con presencia de Polipnea, requiriendo oxígeno suplementario, presenta alteraciones en la función renal se agrega diurético para mantener el balance neutro e incrementar uresis, tiempos de coagulación prolongados, hemoglobina de 8.7 g/dL y no tolera la vía oral, Tensión Arterial: 127/65 mm/Hg a lo cual se agregó a su manejo un antihipertensivo (Captopril), Frecuencia Respiratoria: 53 respiraciones/ min, Frecuencia Cardíaca 156 latidos/ min, Temperatura: 36 ° C, Borde Hepático de 2-2-2 cm por debajo del borde costal derecho (Hepatomegalia), Uresis de 63 mlms2schr, por lo que se le atribuyo Síndrome de ATRA ya que cumplió con criterios clínicos, (presencia de fiebre, insuficiencia respiratoria con hipoxemia, infiltrados pulmonares en la radiología de tórax, derrame pleural y ganancia de peso con edemas o hepatomegalia). Se decide suspender Quimioterapia con ATRA, e iniciar Dexametasona IV 6 mgm2scdia, presentando

Alcalosis respiratoria descompensada con Hipoxemia.

Ocho meses después presento mala evolución ya que persistió con datos de falla cardiaca (hepatomegalia y taquicardia), de acuerdo a las recomendaciones de la sociedad americana de oncología clínica médica tratante sugirió uso de Enalapril. Tras estar 23 días hospitalizada egreso por mejoría y continuo con ATRA y Mercaptopurina, Dexametasona y diurético de Asa.

Acude a consulta externa donde concluye ciclo de quimioterapia con ATRA nueve meses después de estar en tratamiento, se vigilan datos de alarma por antecedente.

Nuevamente ingresó la paciente dos días después de haber concluido ciclo de Quimioterapia con los siguientes Diagnósticos: Choque Cardiogénico, Derrame Pericárdico 150 ml, Insuficiencia Cardiaca, Falla Hepática, Insuficiencia Mitral moderada a severa, Insuficiencia Tricuspeida leve a moderada, Insuficiencia Pulmonar de 14.7 mmHg, presentaba acidosis respiratoria, se pasó a fase III de ventilación, hepatomegalia a 8 cm debajo del borde costal, pulsos centrales débiles, pulsos periféricos ausentes, fue tratada con apoyo aminergico, presentaba alteraciones en el funcionamiento hepático: Bilirrubina Total 6.91 U/L, Bilirrubina Conjugada (Directa) 6.07 U/L, Bilirrubina no Conjugada (Indirecta) 0.84 U/L, Transaminasa Glutámico Oxalacética (AST) 6 98 U/L

Transaminasa Glutámico Piruvica (ALT) 1 854 U/L y coagulopatía, se ingresa a Terapia Intensiva, se retoma la posibilidad de diagnóstico de Síndrome de ATRA ya que termino hace dos días Quimioterapia. Se reportó la reacción adversa al Servicio de Farmacia, quien se encargó de recabar la información concerniente al caso dado a sus antecedentes, quien sugirió reinicio de Dexametasona 10 mgm2scd. Puesto que anteriormente ya había presentado SATRA logrando la remisión del síndrome. Se mantuvo en sedación a base Midazolam, analgesia a base de Fentanyl. Presento falla renal a pesar de uso de diurético, además de aumento de Creatinina, Urea y Bun, continuo con sangrado.

Se integran los siguientes diagnósticos Falla Orgánica Múltiple, Coagulación Intravascular

Diseminada, Choque Mixto (Cardiogénico y séptico), Bradicardia de 60 latidos por minuto. La paciente fallece nueve meses después de haber sido diagnosticada con SATRA.

Discusión

La leucemia promielocítica aguda (APL) es el subtipo de leucemia mieloide aguda de mejor pronóstico, el tratamiento más común es con ácido transretinoico (ATRA) pues este combinado con arabinósido de citosina, antracíclicos y mitoxantrona, induce remisiones completas en 92% de los casos. Sin embargo, el síndrome del Ácido Transretinoico (SATRA), es una complicación característica y una de las principales limitaciones su uso, tiene una incidencia del 5 al 27%, y una mortalidad del 30%.

En este caso clínico presentamos a una paciente femenina de 2 años de edad que fue diagnosticada con APL y que se inició tratamiento con ATRA el cual evolucionaba de forma favorable sin embargo durante su tratamiento se le diagnosticó con el síndrome de ATRA, al presentar borde hepático de 2-2-2 cm por debajo del borde costal derecho, Uresis de 63 mlms2schr. El medicamento fue retirado y se inició tratamiento con Dexametasona, pues se ha observado una buena respuesta, la paciente se consiguió la remisión del SATRA por lo que se continuo con el tratamiento a base de ATRA.

Sin embargo, fue reingresada por presentar nuevamente signos de SATRA (falla hepática, coagulopatía y falla renal), además de choque mixto (cardiogénico y séptico), por lo que la paciente fallece..

El objetivo de este caso es hacer hincapié en la importancia del monitoreo continuo en pacientes tratados con AcidoTran-retinoico, ante los datos de alarma del SATRA pues su diagnóstico y tratamiento oportuno puede ayudar a la remisión completa, además de que una vez que el paciente presento el síndrome, el monitoreo continuo se debe realizar de forma más rigurosa para evitar recaídas.

Conclusión

El SATRA es una complicación frecuente y grave del tratamiento de la leucemia promielocítica aguda con ácido transretinoico,

con una mortalidad del 30%, por lo que se requiere un monitoreo continuo de los pacientes tratados pues el diagnóstico oportuno y el tratamiento a base de esteroides resulta efectivo en la mayoría de los casos.

En este caso clínico que se presentó se concluye que el Síndrome de ATRA se manifiesta durante los primeros 30 días de haber iniciado tratamiento, y la paciente llevaba 5 ciclos de Quimioterapia por lo tanto no es habitual su presentación.

Referencias

1. COMISIÓN NACIONAL DE PROTECCIÓN SOCIAL EN SALUD. (2015). Cáncer infantil en México. 20 de Enero 2017, de censia.salud.gob.mx Sitio web: http://censia.salud.gob.mx/contenido/s/cáncer/cancer_infantil.html
2. ST. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL. (2017). Leucemia promielocítica aguda. 20 de Enero 2017, de St. JudeChildren'sResearch Hospital Sitio web: <https://espanol.stjude.org/cuidadotratamiento/enfermedades-que-tratamos/leucemia-promielocitica-aguda.html>
3. CHEMOCARE. (2017). All-trans retinoic acid. 20 de Enero 2017, de Chemocare.com Sitio web: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/all-transretinoic-acid.aspx>
4. RC ESPER, RC RAMOS, VC DOMÍNGUEZ, CH AGUILAR, LR ESTRADA, CM MARTÍNEZ. (2004). Síndrome del ácido transretinoico. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Scielo.org 20 de enero del 2017 Gac. Méd. Méx vol.140 no.5. Sitio web:
5. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016381320040005000116- AF del Río Prado, JA González, MA Valdés, FI Guerrero. Síndrome del ácido transretinoico. A propósito de un caso. Medicina Interna de México (internet). 2011 (20 de enero del 2016) MedInt Mex;27(3):310-313. Sitio web: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2011/mim113m.pdf>
6. M. MARTÍN DEL POZO, E. CISNEROS DE LA FUENTE, F. SOLANO, M. L. MARTÍN, J DE LA SERNA. El síndrome del ATRA como complicación del tratamiento en la leucemia promielocítica aguda. ANALES DE MEDICINA INTERNA, 2001(20 de enero del 2016) AN. MED. INTERNA (Madrid) Vol. 18, N.º 4, pp. 195-200. disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v18n4/notacli1.pdf>