

Síndrome ATRA: experiência de 10 anos

ATRA Syndrome: 10 year experience

Ronald Feitosa Pinheiro,¹ Luis Arthur Flores Pelloso,² Mihoko Yamamoto,³
Maria de Lourdes Lopes Ferrari Chauffaille⁴ e José Orlando Bordim⁴

Resumo

A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um subtipo de leucemia mielóide aguda (LMA) responsável por 10% de todas as LMAs. Geralmente, o tratamento da LPA consiste de quimioterapia e uso de ácido transretinóico (ATRA). O maior efeito colateral do ATRA é a "Síndrome ATRA", que ocorre com uma frequência de quase 30%. Estudamos a apresentação clínica e a incidência da Síndrome ATRA em pacientes com LPA admitidos no Hospital São Paulo (da Escola Paulista de Medicina-UNIFESP). Treze pacientes com LPA fizeram uso de ATRA. A síndrome foi diagnosticada em cinco pacientes (38%) com idade média de 29 anos e que estavam, em média, no décimo dia do uso de ATRA. Os achados clínicos mais frequentes foram insuficiência respiratória, infiltrado pulmonar à radiografia e febre. Este relato chama a atenção para a necessidade do diagnóstico precoce dessa síndrome, com a introdução de dexametasona ao primeiro sinal no intuito de êxito terapêutico.

Palavras-chave: leucemia promielocítica aguda; diagnóstico; quimioterapia; ácido transretinóico; síndrome ATRA.

Abstract

Acute promyelocytic leukemia (APL) is a subtype of acute myeloid leukemia (AML) responsible for 10% of all AMLs. Usually, the treatment of APL consists of chemotherapy and all-trans retinoic acid (ATRA) administration. The major side effect of ATRA is the so-called "ATRA syndrome", which has an incidence of nearly 30%. We studied the clinical presentation and the incidence of ATRA syndrome in patients with APL admitted to Hospital São Paulo-UNIFESP-EPM. Thirteen patients with APL received ATRA. ATRA syndrome was diagnosed in 5 patients (38%) with a mean age of 29 years old, which were, in average, in the 10th day of the use of ATRA. The most frequent clinical findings were respiratory distress, pulmonary infiltrate on chest X-Ray and fever. This report calls attention to the need of early diagnosis of the syndrome with prompt introduction of dexamethasone at the first sign in order to obtain therapeutic success.

Key words: acute promyelocytic leukemia; diagnosis; chemotherapy; all-trans retinoic acid; ATRA syndrome.

¹Residente em Hematologia. Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). *Enviar correspondência para R.F.P.* Avenida Dr. Altino Arantes 648 apto 11, Vila Clementino; 04042003 São Paulo, SP - Brasil.
E-mail: ronaldfeitosa@bol.com.br

²Pós-graduando em Hematologia. Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP - Brasil.

³MD, PhD, Professor, Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP - Brasil.

⁴MD, PhD, Professor, Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP - Brasil.

INTRODUÇÃO

A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um tipo específico de leucemia aguda caracterizada pelo predomínio de células com morfologia característica pela translocação t(15,17)¹ e por coagulopatia, que combina coagulação intravascular disseminada e fibrinólise.² É designada M3 pela classificação FAB^{3,4} e LPA com t(15,17) ou rearranjo PML/RARA pela Organização Mundial de Saúde.⁵

A LPA é uma doença peculiar, responsável por cerca de 10% das leucemias mielóides agudas no adulto. Aproximadamente 95% dos casos apresentam a translocação balanceada entre os cromossomos 15 e 17 envolvendo o rearranjo dos genes PML e RARA.⁵⁻⁷ A adição do ATRA ao tratamento da LPA melhorou significativamente o nível de remissão completa.

O mecanismo de ação da droga proposto é a indução à diferenciação dos precursores leucêmicos em células maduras. O ATRA exerce um efeito negativo no complexo PML/RARA, quebrando a proteína quimérica além do complexo nuclear diacetil-histona.⁶ Até o início da década de 90, o tratamento da LPA era à base de antracíclico combinado com citarabina, mas altos índices de morte eram observados devido a distúrbios de sangramento.^{8,9}

Após a observação experimental de que o ATRA induzia diferenciação *in vitro* e *in vivo*,^{10,11} o tratamento da LPA passou a ser realizado com a adição de ATRA, levando a um aumento no índice de remissão e redução no índice de recaída, conforme apresentado em estudos clínicos randomizados.¹²⁻¹⁴

No início da década de 90, o tratamento da LPA passou a ser realizado com a adição do ácido transretinóico (ATRA). O ATRA tem sido bem tolerado, exceto pelo desenvolvimento de uma síndrome denominada ATRA por Frankel et al¹⁵ em 1992, que consiste de febre, insuficiência respiratória e infiltrado pulmonar.

O objetivo do trabalho é avaliar a apresentação clínica, incidência e resposta ao tratamento da Síndrome ATRA nos pacientes admitidos no Hospital São Paulo (da Escola Paulista de Medicina-UNIFESP).

MATERIAL E MÉTODOS

No período de janeiro de 1991 a novembro de 2001, 13 pacientes com LPA receberam ATRA no Hospital São Paulo (da Escola Paulista de Medicina-UNIFESP).

O diagnóstico levou em conta a análise citológica de esfregaço de medula óssea, citoquímica, imunofenotipagem e cariótipo convencional por bandamento G. A partir do diagnóstico, o tratamento foi iniciado com daunorrubicina (45mg/m²) via endovenosa em infusão de 3 horas, por três dias; citarabina (100mg/m²) em infusão contínua via endovenosa por 24 horas, por sete dias e ATRA (45mg/m²), diariamente, por via oral. O ATRA era mantido até o paciente atingir recuperação medular, isto é, plaquetas acima de 150.000/uL e segmentados acima de 1500/uL, o que significou o seu uso por aproximadamente três semanas. A Síndrome ATRA era diagnosticada na presença de pelo menos três dos seguintes critérios: febre, ganho de peso, insuficiência respiratória, infiltrado pulmonar, derrame pleural ou pericárdico, hipotensão ou insuficiência renal. Todos os pacientes apresentaram hemocultura e urinocultura negativas, um critério essencial para o diagnóstico da Síndrome ATRA.¹⁶

RESULTADOS

Através dos critérios mencionados, a Síndrome ATRA foi detectada em cinco pacientes, três mulheres e dois homens. A idade média foi de 29 anos (variando de 19 a 38 anos) e a leucometria média na apresentação da Síndrome foi de 3.500/uL (variando de 300 a 8.200/uL). Os pacientes estavam, em média, no décimo dia do uso do ATRA. Os achados clínicos mais comumente encontrados foram insuficiência respiratória, infiltrado pulmonar na radiografia de tórax, febre, derrame pleural, insuficiência renal, derrame pericárdico e insuficiência cardíaca congestiva (Tabela 1). Remissão completa foi detectada em dois pacientes que desenvolveram a Síndrome ATRA. Os outros três casos não foram avaliados devido à morte precoce.

Tabela 1. Comparação das características e apresentação clínica de pacientes com síndrome ATRA.

	Incidência	Febre	Insuficiência respiratória	Insuficiência renal	Derrame pleural	Infiltrado pulmonar	Derrame pericárdico	Insuficiência cardíaca
Frankel et al, 1992	26%	100%	100%	~66%	100%	100%	~11%	0%
Botton et al, 1998	15%	81%	89%	39%	47%	81%	19%	17%
Tallman et al, 2000	26%	81%	84%	11%	36%	52%	36%	11%
Pinheiro et al, 2001	38%	3/5	5/5	2/5	3/5	4/5	3/5	2/5

DISCUSSÃO

O uso do ATRA apresenta uma série de efeitos colaterais tais como pele seca, aumento de transaminases e triglicerídeos, eritema nodoso, cefaléia, pseudotumor cerebral, hipercoagulabilidade, basofilia, Síndrome de Sweet, vasculite necrotizante e até gangrena de Fournier.¹⁷ Porém, o principal efeito colateral dessa droga tem sido a Síndrome ATRA, uma entidade descrita em meados de 1990 que consiste de lesão pulmonar associada a outros sintomas sistêmicos.¹⁵

A incidência da Síndrome ATRA tem variado de 9% a 26%.¹⁷ Na sua descrição inicial, Frankel et al¹⁵ observaram incidência de 26% em 35 pacientes, enquanto De Botton et al¹⁶ descreveram em 15% de um total de 413 pacientes e Tallman et al¹⁸ - estudando 44 pacientes observaram uma incidência de 26%. A incidência em nosso serviço foi superior às de Frankel et al,¹⁵ De Botton et al¹⁶ e Tallman et al.¹⁸ Acreditamos que isso se deva ao pequeno número de casos em nosso relato.

A apresentação clínica mais freqüente da Síndrome ATRA foi a insuficiência respiratória com radiografia de tórax com padrão retículo-nodular bilateralmente. Outros sinais e sintomas encontrados foram, principalmente, febre, derrame pleural, pericárdico e sinais de insuficiência cardíaca. Na descrição inicial da Síndrome ATRA também foi predominante o envolvimento do sistema pulmonar,¹⁵ apesar da descrição de outros sinais como ganho de peso, derrame pleural, derrame pericárdico e hipotensão. Assim, fica bastante evidente que a apresentação clínica mais comum dessa síndrome é a insuficiência respiratória e a febre, sendo o pulmão o órgão mais comumente lesado e injúria pulmonar o maior problema no desenvolvimento da síndrome. Com o passar dos anos, foram acrescentados outros aspectos à síndrome como choque cardiogênico, tamponamento cardíaco,¹⁹ hemorragia alveolar difusa com capilarite pulmonar,²⁰ pneumotórax²¹ e íleo paralítico.²²

A patogênese da Síndrome ATRA ainda não foi totalmente elucidada. Achados de autópsia têm apresentado edema, hemorragia, exsudato fibrinoso e infiltração de leucócitos, determinando uma destruição da microvasculatura pulmonar.²³ O resultado final desse processo é uma lesão endotelial com exsudato fibrinoso e infiltração de neutrófilos, levando à insuficiência respiratória. Acredita-se que no mecanismo de injúria tissular haja participação de mediadores inflamatórios como a catepsina G secretada pelos granulócitos, promovendo vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar.¹⁸

Em um paciente que esteja em uso de ATRA e apresente insuficiência respiratória ou febre, deve-se introduzir corticoterapia para tratamento da síndrome, pois essa é a única maneira de evitar a evolução grave. Porém, deve-se lembrar que essa apresentação clínica não pode ser diferenciada de uma infecção pulmonar por um bacilo gram-negativo ou por "*Pneumocistis carinii*", sendo importante ampla cobertura antibiótica contra bactéria gram-negativo.

O tratamento da síndrome ATRA tem sido à base de corticoterapia desde sua descrição inicial.¹⁵ Frankel et al¹⁵ trataram pacientes com dexametasona 10mg duas vezes ao dia por um mínimo de três dias e conseguiram reverter e controlar o quadro clínico dentro de poucas horas. Desde então, essa dose de dexametasona vem sendo preconizada em uma série de trabalhos que confirmam o benefício desse corticóide, principalmente se introduzido ao primeiro sinal da síndrome.^{16,18} Essa conduta foi realizada em dois pacientes do nosso serviço com boa resposta.

O aparecimento da síndrome em nosso serviço foi em torno do décimo dia do uso de ATRA. Outros relatos apresentam a síndrome em torno do décimo primeiro, décimo segundo e décimo quarto dia, com um intervalo do segundo ao vigésimo primeiro dia.^{15,16,18}

Na descrição inicial da síndrome, Frankel et al¹⁵ relataram que o início da síndrome ATRA fora precedido por um aumento na leucometria do sangue periférico (LSP) em seis dos nove casos. Tem sido sugerido que pacientes com LSP que supere 5.000/uL no dia 01, 6.000/uL no dia 05, 10.000/uL no dia 10 ou 15.000/uL no dia 15 têm um risco aumentado da síndrome ATRA.¹⁴ Tallman et al¹⁸ criaram um modelo variante para prever o valor da LSP no dia 01 de uso da droga para o desenvolvimento da síndrome ATRA nos dias 05, 10 e 15 de uso da droga. Esse modelo não apresentou nenhuma diferença entre os que desenvolviam ou não a síndrome. Não houve relação entre a LSP e o desenvolvimento da síndrome ATRA no presente relato.

Na realidade, a letalidade da síndrome ATRA no nosso estudo foi alta devido principalmente ao atraso na identificação desta nos três primeiros pacientes em meados dos anos 90. Nesse período, os trabalhos iniciavam a descrição dessa complicação e pouco se sabia sobre a síndrome ATRA. Um desses pacientes necessitou de hemodiálise e cinco precisaram de suporte ventilatório, exatamente as mesmas complicações apresentadas em outros trabalhos.^{15,16,18} Dois pacientes tiveram melhora em 72 horas após o uso de dexametasona e suporte ventilatório. A letalidade observada por Frankel et al.¹⁵ foi de três mortes num universo de 35 doentes. Nos 64 pacientes relatados por De Botton et al,¹⁶ nove

mortes foram diretamente atribuídas à Síndrome ATRA, 13 pacientes necessitaram de ventilação mecânica e somente dois fizeram uso de tratamento dialítico.

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.

CONCLUSÃO

A Síndrome ATRA é hoje o principal efeito colateral do uso do ATRA no tratamento da LPA. Essa síndrome consiste basicamente em febre, ganho de peso, insuficiência respiratória, infiltrado pulmonar, derrame pleural ou pericárdico, hipotensão ou insuficiência renal. Os principais achados clínicos em nossos pacientes foram insuficiência respiratória, infiltrado pulmonar e febre (Tabela 1). O tratamento é à base de dexametasona 10mg duas vezes ao dia, por no mínimo três dias. Nos pacientes do nosso serviço em que a síndrome foi reconhecida, a utilização de dexametasona foi fundamental para a boa evolução dos casos. Consideramos que corticóide deve ser introduzido ao primeiro sinal da síndrome.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- Larson RA, Kondo K, Vardiman JW, Butler ARE, Golomb HM, Rowley JD. Evidence for a (15;17) translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. *Am J Med* 1984;76:827.
- Tallman MS, Kwaan HC. Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1992;79:543.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukemias. *Br J Haematol* 1976;33(4):451-8.
- Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. A variant form of hypergranular promyelocytic leukemia (M3). *Ann Intern Med* 1980;92:28.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization, classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17(12):3835-49.
- Willman CL. Molecular evaluation of acute myeloid leukemias. *Semin Hematol* 1999;36(4):390-400.
- Chauffaille MLLF, Figueiredo MS, Beltrani R, Antunes SV, Yamamoto M, Kerbauy J. Acute promyelocytic leukemia: the study of (15;17) translocation by FISH, RT-PCR, and cytogenetic techniques. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:735-43.
- Cunningham I, Gee T, Reich L. Acute promyelocytic leukemia: treatment results during a decade at the Memorial Hospital. *Blood* 1989;73:1116.
- Kantarjian H, Keating M, Walters R. Acute promyelocytic leukemia MD Anderson Hospital experience. *Am J Med* 1986;80:789.
- Chomienne C, Ballerini P, Balitrand N, Daniel MT, Fenaux P, Castaigne S, et al. All trans retinoic acid in promyelocytic leukemias. In vitro studies structure function relationship. *Blood* 1990;76:1710.
- Castaigne S, Chomienne C, Daniel MT, Berger R, Fenaux P, Degos L. All transretinoic acid as a differentiating therapy for acute promyelocytic leukemia: clinical results. *Blood* 1990;76:1704.
- Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S. Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: results of a multicenter randomized trial. *Blood* 1993;82:3241.
- Fenaux P, Wattel E, Archimbaud E, Sanz M, Hecquet B, Guerci A, et al. Prolonged follow up confirms that all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy reduces the risk of relapse in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL). *Blood* 1994;84:666.
- Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, et al. All trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Eng J Med* 1997;337(15):1021-8.
- Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrell R. The retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1992;117:292.
- De Botton S, Dombret H, Sanz M, Miguel JS, Caillot D, Zittoun R, 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):2712-8.
- Fenaux P, Chomienne C, Degos L. All-trans retinoic acid and chemotherapy in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Semin Hematol* 2001;38(1):13-25.
- 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.
- Larrea L, de la Rubia J, Jimenez C, Martin G, Sanz MA. Cardiac tamponade and cardiogenic shock as a manifestation of all transretinoic acid syndrome: an association not previously reported. *Haematologica* 1997;82(4):463.
- Nicolls MR, Terada LS, Tuder RM, Prindiville SA, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying pulmonary capillaritis in the retinoic acid syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(4):1302-5.
- Davis BA, Cervi P, Amin Z, Moshi G, Shaw P, Porter J. Retinoic acid syndrome: pulmonary computed tomography (CT) findings. *Leuk Lymphoma* 1996;23(1/2):113.

22. Kanisawa Y, Kawanishi N, Hisai H, Araya H, Akiyama T, Takahari D. Paralytic ileus during treatment of acute promyelocytic leukemia with all trans retinoic acid. *Rinsho Ketsueki* 2000;41(8):687.
23. Feng D, Nagy JA, Pyne K, Dvorak HF, Dvorak AM. Neutrophils emigrate from venules by a transendothelial cell pathway in response to FMLP. *J Exp Med* 1998;189:903.