

Ateneo de residentes de clínica pediátrica HNRG

SECCIÓN A CARGO DE **LUIS F. MAMMI (CODEI)**

Daniela Romina Font^a, Pilar Torterola^a, Nicolás José Gutman^a, Micaela Picollo^b

PRESENTACIÓN DEL PACIENTE:

Nombre y apellido: M. Q.

Edad: 11 años

Procedencia: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

ENFERMEDAD ACTUAL:

Paciente de 11 años de edad, previamente sano, consulta al servicio de urgencias del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" por síndrome febril de una semana de evolución caracterizado por 2 a 3 registros diarios, con temperatura axilar máxima de 38.5 °C, asociado a cefalea, gingivorragia y astenia. Se realiza laboratorio por guardia que informa leucocitosis con 90% de blastos en sangre periférica, anemia y plaquetopenia. Por sospecha de debut oncohematológico, se decide su internación en Unidad 9.

ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES:

Sin antecedentes personales ni familiares de relevancia.

Vacunas completas según calendario nacional constatadas.

EXAMEN FÍSICO AL INGRESO A SALA DE INTERNACIÓN

Antropometría: Peso 35,5 Kg; Talla 1.55m; IMC 15

Signos Vitales: FC 110 lpm; FR 16 rpm; Saturación 98% AA; TA 100/70 mmHg, Temperatura 36.5 °C

Paciente en regular estado general, hemodinámicamente compensado. Vigil, reactivo y conectado con el medio, asténico, adinámico. Afebril.

Normohidratado. Palidez cutánea mucosa generalizada. Petequias y hematomas predominantemente en miembros inferiores.

Taquicárdico (110 lpm), 2 ruidos en 4 focos, silencios libres, relleno capilar menor a 2 segundos. Buena mecánica ventilatoria, buena entrada de aire bilateral, sin ruidos agregados. Abdomen blando, depresible, indoloro. Sin visceromegalias. Buena actitud y tolerancia a la vía oral. Catarsis y diuresis conservadas. Sin signos de mucositis oral ni anal.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS AL INGRESO:

- Hemograma: Glóbulos blancos 30000/mm³ (90% blastos en sangre periférica) Hemoglobina 7,5 g/dL, Plaquetas 15000/mm³, Leucocitosis con formas inmaduras, anemia y plaquetopenia sin requerimiento transfusional.
- Función hepática, función renal y coagulograma dentro de límites normales. LDH 750 U/l.
- Punción aspiración de médula ósea: informa Leucemia mieloide aguda tipo M3 (LMA M3)
- Punción Lumbar: no se observa infiltración leucémica del sistema nervioso central.
- Orina completa dentro de límites normales
- Hemocultivos por dos y urocultivo: negativo

Estudios del debut

- Serologías virales, VDRL, chagas y toxoplasmosis: negativas
- Coproparasitológico: negativo

a. Residente de Tercer año Clínica Pediátrica

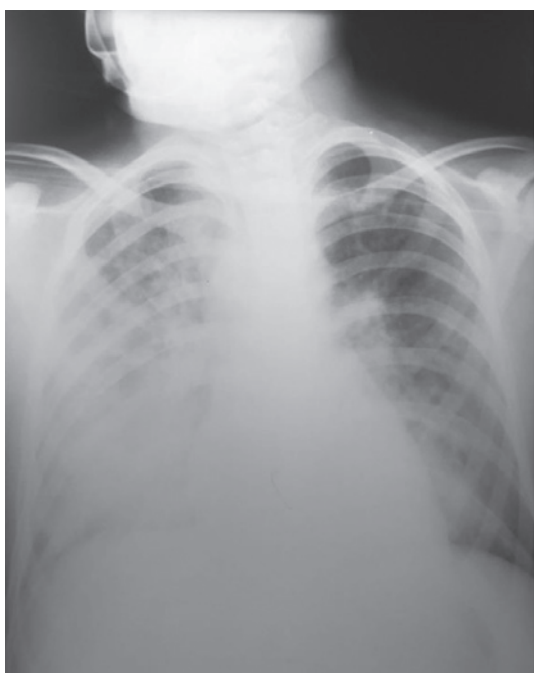
b. Jefe de Residentes Clínica Pediátrica

- Valoración cardiológica, odontológica, oftalmológica y audiológica: dentro de límites normales
- Radiografía de tórax, Tomografía de sistema nervioso central y senos paranasales: sin particularidades
- Edad ósea: 13 años. Laboratorio endocrinológico y radiografía de columna lumbar: dentro de límites normales.

EVOLUCIÓN CLÍNICA DURANTE LA INTERNACIÓN:

Con diagnóstico de LMA M3, inicia el tratamiento con Ácido Holo-transretinoico (ATRA), Trióxido de Arsénico (ATO), hidroxiurea y metoprednisona 0,5 mg/kg/d. A las 48 horas de iniciada la quimioterapia comienza súbitamente con taquicardia (FC 180 lpm), hipotensión (TA 80/40 mmHg), pulsos débiles y dificultad respiratoria asociada a precordialgia súbita, de intensidad 10/10 y un registro febril de 38°C. Se inicia resucitación con fluidos. Se realiza hemograma que informa glóbulos blancos 120.000/mm³ (previos de 98.000/mm³), plaquetas 35.000/mm³, hemoglobina 8.5 g/dl, PCR 1,6 mg/l, LDH 982 U/l, tiempo de protrombina 45%, función hepática y renal dentro de límites normales. En la radiografía de tórax frente se evidencia infiltrado bilateral difuso,

Figura 1. Radiografía torax frente



Se evidencia infiltrado bilateral difuso, a predominio de hemitorax derecho, sugestivo de distress respiratorio.

heterogéneo, compatible con distress respiratorio (Figura 1), el electrocardiograma se encuentra dentro de límites normales. Se realizan Hemocultivos por dos y urocultivo. Evoluciona con shock refractario a volumen, por lo que se decide su pase a Unidad de Cuidados Intensivos. Se inicia tratamiento con inotrópicos, ventilación asistida y se indica empíricamente Meropenem, Vancomicina, Amikacina. Con rescate positivo en los dos hemocultivos realizados para *Staphylococcus Epidermidis*, se adecúa el esquema según el antibiograma con cefotaxime y vancomicina, cumpliendo 10 días totales. Considerando la enfermedad de base, el tratamiento instaurado (ATRA-ATO) y el cuadro clínico caracterizado por hipotensión, precordialgia súbita, disnea y radiografía compatible con distress respiratorio, se sospecha el diagnóstico de Síndrome de Diferenciación y se inicia tratamiento con Dexametasona 10 mg/día con mejoría clínica y radiológica a las 12 horas de iniciado el tratamiento corticoideo sistémico, apoyando el diagnóstico presuntivo. Se suspenden los inotrópicos a los 4 días de su ingreso y se extuba electivamente a los 5 días del mismo. Permanece en Unidad de Cuidados intensivos por 7 días totales, evolucionando favorablemente con el tratamiento instituido.

PLANTEOS DIAGNÓSTICOS AL INICIO

- Shock séptico
- Shock cardiogénico
- Tromboembolismo pulmonar
- Leucostasis con impacto pulmonar y cardíaco
- Síndrome de diferenciación secundario a ATRA

DIAGNÓSTICO FINAL

Síndrome de diferenciación en paciente con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda M3 en fase de inducción.

DISCUSIÓN

Las leucemias mieloides agudas (LMA) representan una colección de neoplasias mieloides con marcada diversidad y heterogeneidad genética de etiología diversa. Resultan de una proliferación clonal de células precursoras hematopoyéticas anormales, con distintos grados de diferenciación, que infiltran la médula ósea y en ocasiones, otros órganos o sistemas, causando la muerte por hemorragia y/o infección.¹ Representan el 15 a 20% de las leucemias agudas en niños y adolescentes, y hasta el 80% en el adulto.¹ Se define como LMA al paciente con aspirado de MO con un porcentaje

de blastos no linfoides mayor o igual a 30%. Para determinar a qué subtipo FAB (Clasificación Franco-Americana-Británica) pertenece el paciente, se toman en cuenta las características citomorfológicas y citoquímicas de la médula ósea² (Tabla 1).

Se manifiestan clínicamente con un cuadro de pocos meses de evolución, caracterizado por astenia, adinamia, visceromegalias, sangrados, hipertrofia gingival (10% de los pacientes), infiltración de piel (conocido como *leucemia cutis*) y nódulos subcutáneos (1-3%), y síntomas asociados a la leucostasis.² La incidencia al diagnóstico de compromiso del SNC es muy baja (meningitis leucémica – sarcoma mielóide) y los pacientes pueden ser totalmente asintomáticos. Esto es más frecuente en lactantes, en FAB M4/M5 y leucemias hiperleucocitarias.¹ Siempre que el estado clínico y hematológico lo permita, se debe realizar el análisis del LCR. En el 5% de los pacientes se detectan evidencias de CID asociada a LMA M3, M4 y M5.^{1,2}

En cuanto al tratamiento, todos los subtipos FAB comparten el mismo tratamiento, a excepción de la LMA en pacientes con Síndrome de Down y la Leucemia Promielocítica Aguda (LMA M3). Esta última variante es un subtipo de LMA caracterizada por la translocación del gen PML (cromosoma 15) con el gen RAR α (Receptor α del ácido retinoico, localizado en el cromosoma 17), generando una proteína de fusión PML-RAR α , que ocasiona un bloqueo en la diferenciación mielóide y una acumulación de promielocitos leucémicos.⁴ El Ácido Holo Transretinoico (ATRA) y el Trióxido de Arsenico (ATO), actúan a este nivel, estimulando la

diferenciación celular y la posterior apoptosis, disminuyendo así el recuento de células leucémicas.³

Estos fármacos se utilizan durante la fase de inducción y consolidación de las LMA M3, junto a Idarrubicina en los pacientes de alto riesgo.^{2,3}

El *Síndrome de Diferenciación*, previamente llamado Síndrome Ácido Retinoico, es una complicación potencialmente mortal del tratamiento con ATRA/ATO. Ocurre aproximadamente en un 25% de los pacientes.⁵ Hasta el momento no hay factores que puedan predecir de manera confiable qué pacientes pueden desarrollarlo. Cabe destacar que este síndrome es dependiente de la presencia de células malignas, por lo tanto no se desarrolla en pacientes en tratamiento con estos fármacos por otra causa, y es más frecuente durante la fase de inducción y en las recaídas donde existe un mayor número de blastos circulantes.⁶

La fisiopatogenia no está clara y se proponen dos teorías. Una de ellas sugiere que esta complicación se debe a la liberación de citoquinas vasoactivas pro inflamatorias,⁷ mientras que la segunda sugiere que sería consecuencia de la maduración de los promielocitos inducida por estos fármacos, los cuales son capaces de infiltrar distintos órganos y tejidos y provocar de esta manera el compromiso característico.⁸

El inicio de las manifestaciones clínicas sigue un patrón bimodal, el 46% se desarrollan dentro de una semana y el 38% entre la 3^{ra} y 4^{ta} semana de iniciado el tratamiento.⁹

El diagnóstico es esencialmente clínico. Se basa en la rápida mejoría del cuadro con el inicio del tratamiento con glucocorticoides y en la presencia de tres o más de los siguientes signos: fiebre, aumento de peso producido por fuga capilar y edema de tejidos blandos, dificultad respiratoria, opacidades radiográficas nuevas, derrame pleural o pericárdico, hipotensión, insuficiencia renal (generalmente por hipotensión, aunque también puede haber coagulación intravascular diseminada)⁹ (Tabla 2).

Tabla 1. Clasificación Franco-Americana-Británica de las Leucemias Mieloides Agudas según citomorfología de la médula ósea

| | |
|----|--|
| M0 | LMA con mínima diferenciación. |
| M1 | LMA sin maduración. |
| M2 | LMA con maduración. |
| M3 | Leucemia promielocítica aguda. Variante clásica/hipergranular. Variante microgranular. |
| M4 | Leucemia mielomonocítica aguda. M4eo con eosinófilos displásicos. |
| M5 | Leucemia monoblástica aguda. M4a pobremente diferenciada. M4b con diferenciación. |
| M6 | Eritroleucemia. Leucemia con displasia eritroide. Eritroleucemia. |
| M7 | Leucemia megacarioblástica aguda. |

Tabla 2. Signos y síntomas compatibles con Síndrome de Diferenciación

| |
|-------------------------------------|
| Fiebre |
| Aumento de peso |
| Distress respiratorio |
| Opacidades radiográficas |
| Derrame pleural o pericárdico |
| Hipotensión |
| Falla renal (por hipotensión o CID) |



El diagnóstico diferencial del Síndrome de Diferenciación incluye neumonía, sepsis, leucostasis, tromboembolismo e insuficiencia cardíaca. Ocasionalmente, los pacientes pueden tener una combinación de estos procesos y la presencia documentada de uno de ellos no excluye este síndrome.

El tratamiento de elección es la dexametasona 10 mg/día en dos dosis por vía endovenosa. Debe instaurarse rápidamente ante la sospecha de Síndrome de Diferenciación y mantenerse por un mínimo de 3 días y hasta la remisión de los síntomas.^{2,5,10} Sin el tratamiento con glucocorticoides la mortalidad es del 30%. Con tratamiento, la mayoría de los pacientes muestran mejoría en 12 horas y resolución completa de los síntomas en 24 horas, aunque la mortalidad en este grupo de pacientes es de aproximadamente el 5%.^{10,11}

La bibliografía no es concluyente sobre la suspensión del ATRA/ATO. Algunos autores recomiendan continuar con su administración, mientras que otros recomiendan su suspensión en las formas graves de este síndrome y una vez que los síntomas resuelven reiniciar el esquema de tratamiento.⁵

En cuanto a la prevención, las guías actuales que se utilizan en Argentina, sugieren la administración de meprednisona de forma profiláctica aunque no hay evidencia suficiente que avale su utilización.¹

CONCLUSIONES

Se destaca la importancia de conocer los potenciales efectos adversos de los fármacos administrados. Se debe sospechar el Síndrome de Diferenciación en todo paciente con diagnóstico de LMA M3 en tratamiento con ATRA/ATO, principalmente durante la fase de inducción, que comienza con compromiso respiratorio y hemodinámico en contexto febril, evidenciándose opacidades radiográficas nuevas, o signos de distress respiratorio. Ante la sospecha se debe iniciar inmediatamente el tratamiento con Dexametasona 10 mg/m² dada la alta mortalidad que presenta. La rápida mejoría clínica tras la instauración de dicho tratamiento apoya el diagnóstico, aún en presencia de otras patologías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agriello E, Cazap N, Dourisboure R, et al. Guías de Diagnóstico y Tratamiento; Leucemia Mieloide Aguda. Sociedad Argentina de Hematología. Ed. 2017; [363-390].
2. Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni FP, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. *Blood* 2011; 117:4716.
3. Powell BL, Moser B, Stock W, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood* 2010; 116:3751.
4. Stock W, Thirman MJ. Molecular biology of acute promyelocytic leukemia. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Consulta el 18 febrero de 2019). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/molecular-biology-of-acute-promyelocytic-leukemia>.
5. Weinberger S, Larson R. Differentiation (retinoic acid) syndrome. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Consulta: 18 febrero de 2019) Disponible en <https://www.uptodate.com/contents/differentiation-retinoic-acid-syndrome>.
6. 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. The European APL Group. *Blood* 1998; 92:2712.
7. Luesink M, Jansen JH. Advances in understanding the pulmonary infiltration in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2010; 151:209.
8. Che-Pin Lin, Huang MJ, Chang IY, et al. Retinoic acid syndrome induced by arsenic trioxide in treating recurrent all-trans retinoic acid resistant acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2000; 38:195.
9. Montesinos P, Berhua JM, Vellenga E, et al. Differentiation Syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all trans-retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome and prognostic factors. *Blood* 2009; 113:775.
10. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, et al. The "Retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1992; 117:292.
11. Patatanian E, Thompson DF. Retinoic acid syndrome: a review. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33:331.