



## Cartas Científicas

**Síndrome de diferenciación en paciente con leucemia promielocítica aguda: importancia de la TC de tórax**

***Differentiation Syndrome in a Patient With Acute Promyelocytic Leukemia: Importance of Chest CT***

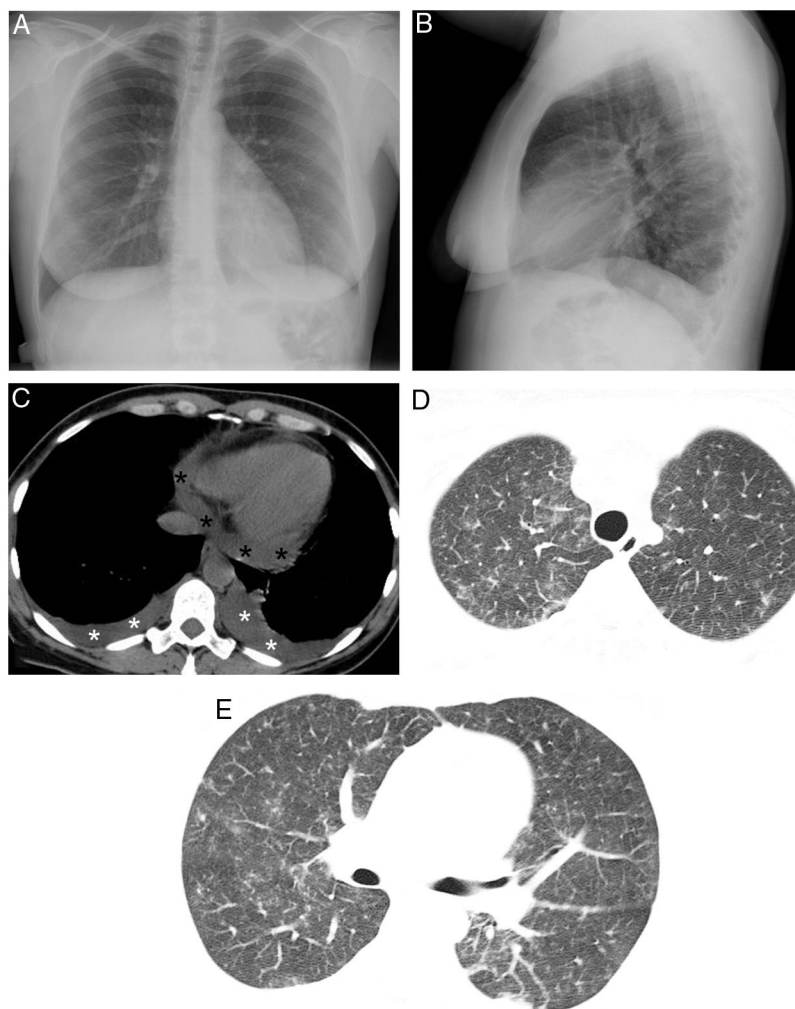
Estimado Director:

El síndrome de diferenciación (SD), también conocido por su nombre antiguo síndrome de ácido transretinoico (ATRA), es una complicación potencialmente mortal en la evolución de los pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) que están siendo tratados con ATRA y/o trióxido de arsénico (ATO)<sup>1</sup>. Los síntomas del SD son poco específicos y pueden simular otras complicaciones habituales en estos pacientes, aunque la disnea es el síntoma más frecuente<sup>2</sup>. La incidencia del SD es muy variable, principalmente porque no hay unos criterios diagnósticos universalmente aceptados, y porque no existen biomarcadores específicos para detectar esta complicación<sup>3</sup>. Entre los criterios clínicos destacan varios criterios «torácicos»: la disnea y la aparición de infiltrados pulmonares o de derrames en radiografía de tórax. Presentamos el caso de una paciente con LPA en la que una TC de tórax ayudó a confirmar precozmente la sospecha clínica del SD.

Presentamos el caso de una mujer de 48 años con antecedentes de LPA que experimentó, 14 días más tarde del comienzo del tratamiento con una combinación de ATRA y ATO, un cuadro progresivo de disnea, mialgias, febrícula y ganancia ponderal, por lo que se sospechó de un SD. Para el diagnóstico de este síndrome es necesario cumplir al menos 3 de los siguientes criterios: disnea, fiebre (no explicada por otros motivos), ganancia ponderal (> 5 kg), hipotensión (no explicada), insuficiencia renal aguda y aparición de opacidades parenquimatosas o de un derrame pleural o pericárdico en una radiografía de tórax. Nuestra paciente en cuestión satisfacía 2 criterios clínicos (disnea y fiebre), ya que la ganancia ponderal era menor de 5 kg. Una radiografía de tórax demostró en ese momento un leve aumento del índice cardiotorácico y la aparición de un derrame pleural izquierdo subpulmonar, sin identificarse consolidaciones parenquimatosas (fig. 1A). Una TC de tórax realizada ese mismo día confirmó la aparición de un derrame pleural bilateral, de un derrame pericárdico y de varias opacidades pulmonares de atenuación en vidrio deslustrado (figs. 1B-D). Se realizó, asimismo, un lavado broncoalveolar mediante fibrobroncoscopia (la cual descartó tanto una infección como una hemorragia pulmonar) y una ecocardiografía (que descartó una insuficien-

cia cardiaca). De este modo se cumplían finalmente 3 criterios diagnósticos, por lo que se emitió el diagnóstico de SD secundario a la terapia con ATRA/ATO, iniciándose inmediatamente el tratamiento con corticoides (10 mg dexametasona iv cada/12 h). Se suspendió el tratamiento con ATRA/ATO hasta que la paciente mostró mejoría clínica a los 5 días de iniciar el tratamiento con corticoides; estos se retiraron de forma progresiva en los días subsiguientes.

El SD es una complicación que puede afectar a una proporción variable (2–48%) de pacientes con LPA que están siendo tratados con ATRA y/o ATO<sup>1</sup>. Esta incidencia tan dispar del SD se debe principalmente a una aplicación de criterios diagnósticos diferentes, a la ausencia de biomarcadores específicos, y al empleo de regímenes de inducción y de estrategias preventivas variables<sup>3</sup>. Desde el punto de vista clínico, los médicos que tratan a estos pacientes deben reconocer precozmente los síntomas y signos del SD e iniciar el tratamiento correcto (que suele conllevar la administración de corticoides y la suspensión transitoria del ATRA/ATO)<sup>2</sup>. Desgraciadamente, la presentación clínica del SD es muy inespecífica e incluye los siguientes síntomas y signos<sup>4</sup>: disnea (el síntoma más frecuente), hipotensión, mialgias, fiebre, ganancia de peso, insuficiencia renal aguda, aparición de edemas periféricos o derrames (pleural, pericárdico). Estas manifestaciones pueden verse en muchas otras situaciones clínicas que pueden complicar la evolución de los pacientes hematológicos, como la sobrecarga hídrica, las infecciones por gérmenes oportunistas o la hemorragia pulmonar, entre otras<sup>5</sup>. Los datos de laboratorio también son muy inespecíficos, siendo las alteraciones más habituales del SD: la leucocitosis, la aparición de datos de coagulopatía y la elevación de enzimas hepáticas y de la creatinina<sup>5</sup>. Los criterios diagnósticos de Montesinos (descritos en el párrafo anterior) son los que gozan de mayor aceptación actualmente<sup>6</sup>. La presencia de opacidades pulmonares o de derrames en la radiografía de tórax es más frecuente en pacientes con formas graves de SD, pero su ausencia no excluye el diagnóstico de SD ni el de otras complicaciones que puedan manifestarse radiológicamente de manera similar<sup>6–8</sup>. En nuestro caso se decidió realizar una TC de tórax de forma precoz, en cuanto la radiografía de tórax mostró un dudoso derrame pleural, ya que la paciente cumplía dos criterios clínicos de Montesinos; esta TC detectó opacidades parenquimatosas bilaterales y un derrame pleural bilateral y pericárdico (no visibles en la radiografía), satisfaciendo así 3 criterios clínicos para un diagnóstico de SD de mayor seguridad. Creemos que un empleo precoz de la TC de tórax en casos dudosos o incipientes de SD puede ser de utilidad en el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con LPA con posible SD secundario al tratamiento con ATRA/ETO, ya que esta entidad



**Figura 1.** A y B) Proyecciones posteroanterior y lateral en la que no se visualizan consolidaciones parenquimatosas. Se observa un probable derrame pleural subpulmonar izquierdo de escasa cuantía al apreciar un aumento de la distancia entre la cámara gástrica y la base pulmonar izquierda. C) Imagen axial de la TC de tórax (ventana de mediastino) en la que se identifica un derrame pleural bilateral (asteriscos blancos) y un derrame pericárdico (asteriscos negros) de nueva aparición. D y E) Imágenes axiales de la TC de tórax (ventana de parénquima pulmonar) en las que se observan opacidades bilaterales de atenuación en vidrio deslustrado de nueva aparición.

carece de unos criterios diagnósticos universalmente aceptados y de unos biomarcadores específicos que confirmen su sospecha clínica.

**Bibliografía**

1. Rogers JE, Yang D. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;18:109-14.
2. Cardinale L, Asteggiano F, Moretti F, Torre F, Ulisciani S, Fava C, et al. Pathophysiology, clinical features and radiological findings of differentiation syndrome/all-trans-retinoic acid syndrome. *World J Radiol.* 2014;6:583-8.
3. Stahl M, Tallman MS. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2019;187:157-62, <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16151>.
4. Sanz MA, Fenoux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: Updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2019;133:1630-43.
5. Kayser S, Schlenk RF, Platzbecker U. Management of patients with acute promyelocytic leukemia. *Leukemia.* 2018;32:1277-94.
6. Montesinos P, Sanz MA. The differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia: Experience of the pethema group and review of the literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3:e2011059, <http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2011.059>.
7. Jung JI, Choi JE, Hahn ST, Min CK, Kim CC, Park SH. Radiologic features of all-trans-retinoic acid syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178:475-80.

8. Davis BA, Cervi P, Amin Z, Moshi G, Shaw P, Porter J. Retinoic acid syndrome: Pulmonary computed tomography (CT) findings. *Leuk Lymphoma.* 1996;23:113-7.

Luis Gorospe Sarasúa<sup>a,\*</sup>, Sofía Ventura-Díaz<sup>a</sup>, Ana María Ayala-Carbonero<sup>a</sup>, Esther Gambí-Pisonero<sup>a</sup>, Adrián Sánchez-Tornero de la Cruz<sup>b</sup>, Lucía Pérez-Lamas<sup>b</sup>, Rosa Mariela Mirambeaux-Villanova<sup>c</sup> y Anabelle Chinea-Rodríguez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Hematología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [luisgorospe@yahoo.com](mailto:luisgorospe@yahoo.com) (L. Gorospe Sarasúa).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.11.004>

0300-2896/ © 2019 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.