

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

Avanços Terapêuticos

J. FORJAZ DE LACERDA, J. ALVES DO CARMO, J.M. FORJAZ DE LACERDA

Unidade de Hematologia. Hospital de Santa Maria. Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa.

RESUMO

A leucemia promielocítica aguda (LPM) é um subtipo pouco frequente de leucemia mieloblástica aguda. Acompanha-se de uma síndrome hemorrágica que condiciona uma mortalidade elevada durante a indução de remissão com quimioterapia convencional. Morfologicamente, existe infiltração da medula óssea por promielócitos com dismorfias, habitualmente com numerosos grânulos citoplasmáticos. Nos doentes com LPM detecta-se uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomas 15 e 17, em que o gene que codifica o receptor nuclear alfa do ácido retinóico, localizado no cromossoma 17, se liga ao gene PML, no cromossoma 15. São transcritos dois tipos de ácido ribonucleico mensageiro, dos genes PML/RAR- α e RAR- α /PML, detectáveis pela técnica de amplificação de cadeias-transcriptase reversa, que desempenha um papel importante no diagnóstico e na detecção de doença residual mínima. O ácido *trans*-retinóico (ATR) induz a diferenciação do clone leucémico e corrige rapidamente as alterações da coagulação associadas a esta doença. O seu efeito adverso mais grave é uma síndrome de dificuldade respiratória, controlável com corticosteróides se detectada precocemente. O ATR induz remissão completa na maioria dos doentes com LPM que, quando consolidada com quimioterapia, tem boa qualidade e maior probabilidade de cura.

SUMMARY

Acute promyelocytic leukemia: Therapeutic advances.

Acute promyelocytic leukemia (APL) is a rare subtype of acute myelogenous leukemia. It is frequently associated with a life-threatening hemorrhagic diathesis, often aggravated by induction cytotoxic chemotherapy. Patients with APL have bone marrow infiltration by abnormal promyelocytes, usually with prominent cytoplasmic granulation. These patients have a unique cytogenetic abnormality, a balanced reciprocal translocation between the long arms of chromosomes 15 and 17. The nuclear retinoic acid receptor alpha gene, on chromosome 17, is translocated to the PML gene region, on chromosome 15, resulting in the synthesis of two fusion messenger ribonucleic acids, PML/RAR- α and RAR- α /PML, easily detected by the reverse transcriptase polymerase chain reaction. This assay is extremely useful in the diagnosis and detection of minimal residual disease in APL patients. All *trans*-retinoic acid (ATR) differentiates the malignant cell clone and corrects the coagulopathy associated with this disease. The most important adverse effect is a respiratory distress syndrome, treatable with steroids, if detected at its onset. ATR yields durable remissions in patients with APL, after consolidation with cytotoxic chemotherapy.

INTRODUÇÃO

A leucemia promielocítica aguda (LPM) é um subtipo de leucemia mieloblástica aguda (LMA) com características biológicas e clínicas particulares¹. A existência de uma síndrome hemorrágica em doentes (dts) com leucemia aguda, associada a uma diminuição do fibrinogénio sérico, foi inicialmente identificada por Risak, em 1935², devendo-se a Hillestad a primeira descrição de um caso de LPM³. Esta síndrome hemorrágica condiciona uma mortalidade apreciável antes ou durante os primeiros dias de terapêuti-

ca anti-leucémica. No entanto, uma vez controladas as complicações da coagulopatia e induzida remissão completa (RC), estes dts têm melhor prognóstico do que a generalidade dos dts com LMA^{1,4-8}.

A quase totalidade dos dts com LPM apresenta uma alteração citogenética específica, a translocação recíproca entre os cromossomas 15 e 17^{9,10}. Molecularmente, detecta-se um rearranjo no gene que codifica o receptor nuclear α do ácido retinóico (RAR- α), localizado no cromossoma 17, que é translocado para o braço longo do cromossoma 15¹¹⁻¹⁵. No início da década de 80, estudos *in vitro* demons-

taram que um derivado da vitamina A, o ácido *trans*-retinóico (ATR), promove a diferenciação dos promielócitos leucémicos¹⁶. Recentemente, vários investigadores verificaram que este agente induz RC numa percentagem significativa de dts com LPM, por maturação do clone leucémico¹⁷⁻¹⁹.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

A LPM representa aproximadamente 5 a 10% dos casos de LMA^{1,4}, ocorrendo com maior frequência no grupo etário dos 15 aos 60 anos. Alguns estudos descrevem uma prevalência acrescida no sexo feminino¹.

A coagulopatia associada à LPM constitui, desde a identificação da doença, uma das complicações mais temidas^{1,4,7,20,21}. A maioria dos dts tem, na altura do diagnóstico, uma síndrome hemorrágica que envolve predominantemente a pele, a retina, os aparelhos gastro-intestinal, urológico e/ou ginecológico^{1,4,7}. O sistema nervoso central (SNC) é também local frequente de hemorragia, sendo esta a causa de morte em 10 a 30% dos dts durante os primeiros dias de terapêutica anti-leucémica^{1,4}. A patogénese desta síndrome não está ainda totalmente determinada, podendo estar implicados vários factores^{1,21}. É bem conhecido o papel dos promielócitos malignos na indução de coagulação intravascular disseminada (CID). Libertam factores pró-coagulantes com activação do factor X, através das vias intrínseca e extrínseca da coagulação²²⁻²⁴. Paralelamente, ocorre hiperactivação do sistema fibrinolítico. A identificação de CID fez supor que a hiperfibrinólise fosse secundária mas verificou-se que células endoteliais vasculares e promielócitos leucémicos têm capacidade de libertar substâncias activadoras do plasminogénio tissular²⁵. Foi também detectada uma diminuição da concentração sérica do inibidor-1 do activador do plasminogénio tissular²⁶ e de α_2 -antiplasmina²⁷, o que favorece a síndrome hemorrágica. Laboratorialmente, observa-se trombocitopenia, aumento dos tempos de protrombina, trombina e tromboplastina parcial activada, e aumento dos produtos de degradação da fibrina^{1,4,7,20,21}. Os níveis de antitrombina-III, proteína C e proteína S não estão alterados^{1,27}.

Aproximadamente 30% dos dts tem febre na altura do diagnóstico, não se identificando causa infecciosa em mais de metade dos casos^{1,5}. A existência de hepatomegalia, esplenomegalia ou adenomegalias é menos frequente do que nos restantes subtipos de LMA. É raro encontrar-se infiltração cutânea por células leucémicas ou envolvimento do SNC¹.

Os exames complementares de diagnóstico revelam frequentemente a existência de leucopenia^{1,4,7,20}. Numa revisão dos resultados terapêuticos ao longo de 10 anos no «Memorial Sloan-Kettering Cancer Center», Cunningham *et al*⁷ verificaram num total de 57 dts, 21 (36.8%) com uma contagem de leucócitos no sangue periférico inferior a $2.0 \times 10^9/L$ e 18 (31.6%) com valores entre 2.0 e $10.0 \times 10^9/L$, quando do diagnóstico. Neste estudo, a presença de leucocitose e níveis elevados de desidrogenase láctica constituíram factores de mau prognóstico. Alguns autores descreveram a indução de RC sem se verificar a habitual aplasia medular após terapêutica citotóxica de indução^{28,29}.

MORFOLOGIA E IMUNOFENOTIPO

A LPM é, na sua forma clássica, facilmente identificável morfológicamente. A medula óssea apresenta-se infiltrada

por promielócitos com granulação citoplasmática proeminente, núcleo dismórfico de forma e dimensão heterogéneas, e numerosos corpos de Auer. Estas características viriam a ser denominadas pelo grupo cooperativo FAB com a sigla *M3*^{30,31}. Posteriormente, foi identificado um subtipo morfológico de LPM em que a granulação citoplasmática é menos exuberante, constituindo microgrânulos, e que foi denominado pelo mesmo grupo cooperativo como *variante M3*³². Os estudos citoquímicos revelam intensa positividade pela mieloperoxidase, sudão negro e cloroacetato esterase^{1,33}.

A generalidade das LMA apresenta marcadores de fenotipo celular representativos de uma paragem de maturação numa fase precoce de diferenciação mielóide (CD13+, CD33+, HLA-DR+). A LPM tem características particulares que a diferenciam dos outros subtipos de LMA, em particular a ausência de expressão de antígenos de classe II do complexo major de histocompatibilidade^{1,34-37}.

CITOGENÉTICA

Em 1976, Golomb *et al*⁹ demonstraram a presença de uma deleção parcial do braço longo do cromossoma 17 em dois dts com LPM. Posteriormente, foi identificada uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomas 15 e 17 em mais de 90% dos dts com LPM¹⁰ (Figura 1). Esta translocação é a alteração citogenética mais específica encontrada num subtipo de LMA, observando-se exclusivamente nos dts com LPM (*M3* e *variante M3* da classificação FAB) e crise blástica promielocítica da leucemia mielóide crónica^{1,38,39}. Os *breakpoints* t(15;17) (q22;q12-21) já identificados⁴⁰, foram melhor caracterizados molecularmente nos últimos anos¹¹⁻¹⁵.

A análise do cariotipo em dts com LMA constitui um factor independente de inestimável valor prognóstico quanto à probabilidade de indução de RC e à duração da mesma^{20,38,39}. É bem conhecido que os dts com LMA e cariotipo normal têm melhor prognóstico do que aqueles com alterações cromossómicas numéricas ou estruturais. Os dts com t(15;17) são uma das excepções a esta regra, constituindo um grupo de bom prognóstico após induzida RC^{1,4,7,20,38,39}.

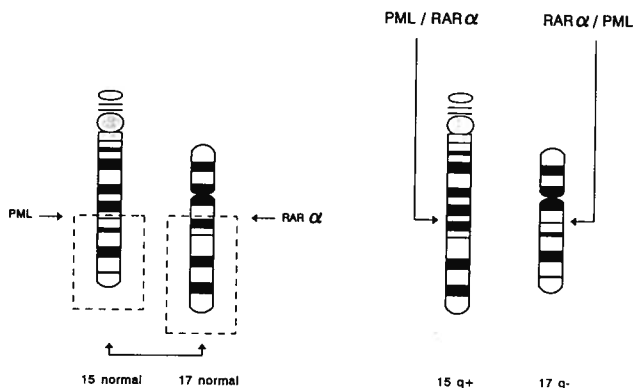


Fig. 1 - É característico dos dts com LPM uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomas 15 e 17. O gene RAR- α , originalmente no cromossoma 17, funde-se com o gene PML, no cromossoma 15 (adaptado de referências 1 e 50).

BIOLOGIA MOLECULAR

Os resultados terapêuticos do ATR em dts com LPM, observados inicialmente pelo grupo de Xangai¹⁷, e rapidamente confirmados pelos grupos francês do Hôpital Saint Louis¹⁸ e americano do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center¹⁹, bem como a codificação do gene RAR- α no cromossoma 17^{11,12}, originaram intensa e produtiva investigação laboratorial na identificação do mecanismo de acção deste derivado da vitamina A e no significado molecular da translocação entre os cromossomas 15 e 17.

De Thé *et al*¹², utilizando uma linha celular de leucemia promielocítica aguda, demonstraram que a t(15;17) origina a nível molecular uma fusão entre o gene RAR- α , localizado no cromossoma 17, que se encontra alterado, e o gene MYL, localizado no cromossoma 15, agora redenominado PML^{41,42} (Figura 1). Existe um rearranjo nos primeiros 17-Kb do segundo *intron* do gene RAR- α , sendo variável a localização dos *breakpoints*^{11,12,41-44}. No gene PML foram identificados 3 *breakpoints*, no *intron* 3, *exon* 6 ou *intron* 6, tornando assim possíveis três tipos de fusão entre o gene RAR- α e o gene PML⁴⁵⁻⁴⁷. Existem dois tipos de ácido ribonucleico mensageiro (ARNm) transcritos da referida fusão génica. O ARNm PML/RAR- α está presente na totalidade dos dts com LPM, detectando-se o ARNm RAR- α /PML em mais de metade dos casos⁴⁸. Aparentemente, não existe correlação clínica ou biológica entre qualquer destes tipos de fusão com o subtipo morfológico de LPM, o tipo de resposta ou o aparecimento de complicações no decurso do tratamento com ATR⁴⁷. A constante detecção do ARNm anormal permitiu a Miller *et al*¹³, Chang *et al*⁴⁵, Castaigne *et al*⁴⁶ e Biondi *et al*⁴⁷ o desenvolvimento de uma técnica de amplificação em cadeia, transcriptase reversa (denominação anglo-saxónica: reverse transcriptase polymerase chain reaction - RT-PCR) para a sua identificação. Esta técnica tem sensibilidade e especificidade próximas dos 100%, assumindo um papel primordial no diagnóstico e na detecção de doença residual mínima nos dts com LPM⁴⁸.

São conhecidos três receptores para o ácido retinóico, com morfologia semelhante, denominados α , β e γ . Pertencem ao grupo dos receptores hormonais nucleares, que também incluem os receptores para as hormonas esteróides e tiroideias e para a vitamina D3. São proteínas de ligação ao ácido desoxirribonucleico (ADN) com capacidade de regular a expressão de genes, uma vez presente a hormona ou vitamina correspondente. Os receptores α exprimem-se predominantemente nas células hematopoiéticas, em particular na série mielóide, e são os que têm menor afinidade para o ácido retinóico. Os receptores γ são os que têm maior afinidade para este derivado da vitamina A, encontrando-se quase exclusivamente na pele^{49,50}. O RAR- α é composto por 6 regiões, denominadas de A a F (Figura 2). As zonas A e B têm uma função activadora específica, a C tem duas sequências com zinco que se ligam ao ADN do núcleo, a D poderá ser importante na localização nuclear e a F na dimerização do receptor para o ácido retinóico. Este último localiza-se na região E. Na t(15;17) dá-se uma exclusão da zona A, com fusão das regiões B a F ao gene PML, no cromossoma 15⁴⁹⁻⁵¹.

Com a translocação descrita entre os cromossomas 15 e 17, a formação do gene PML/RAR α parece ser responsável

pela expressão anormal dos genes controlados pelo RAR α , com paragem de maturação celular e eventual génese leucémica⁴⁹. Em 1992, Chang *et al*⁵² demonstraram que a formação do gene PML/RAR α condiciona a hiperexpressão do gene da anexina VIII. Este gene localiza-se no cromossoma 10 e codifica um anticoagulante vascular, podendo desempenhar um papel importante no desenvolvimento da síndrome hemorrágica associada à LPM. A sua expressão é significativamente reduzida após terapêutica com ATR.

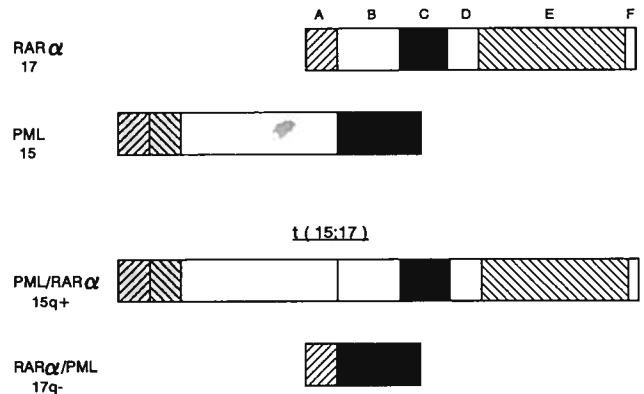


Fig. 2 - Na t(15;17) dá-se a fusão das regiões B a F do RAR- α à quase totalidade do gene PML, no cromossoma 15. A restante porção deste gene é translocada para o cromossoma 17 (adaptado de referências 1 e 50).

TERAPÊUTICA

Os resultados terapêuticos anteriores à introdução da daunorrubicina (DNR) nos protocolos de indução de remissão eram invariavelmente pobres. Jean Bernard *et al*⁴, numa revisão dos dts observados entre 1963 e 1971 no seu departamento e no do Prof. Boiron, referem uma taxa de RC de 13,3% (4 de 30 dts) até à introdução da DNR (1963 a 1967). No período que decorreu de 1967 a 1971, a DNR passou a fazer parte dos protocolos de indução, tendo sido obtida RC em 57,6% dos casos (19 de 33 dts). Os restantes dts deste grupo faleceram por complicações da coagulopatia nos primeiros 5 dias após o diagnóstico ou por sepsis na segunda e terceira semanas de internamento. Também se verificou que, uma vez induzida RC, a percentagem de dts curados era superior à dos outros subtipos de LMA.

Com os progressos da terapêutica de suporte a taxa de RC subiu para os 70 a 75%, com uma percentagem de cura da ordem dos 35 a 40%^{5,7}. Não se verificaram progressos significativos desde o meio da década de 80, pois o número de dts que falecia precocemente por complicações hemorrágicas permanecia elevado^{5,7,21}.

Recentemente, a introdução do ATR nos protocolos de indução veio aumentar a taxa de RC para 90 a 95%, com resultados superiores à utilização isolada de quimioterapia convencional¹⁷⁻¹⁹.

Terapêutica de diferenciação de leucemias agudas com retinóides

O principal objectivo de uma terapêutica de diferenciação é a indução de maturação morfológica e funcional de um clone celular, e não a erradicação do mesmo. Existem várias linhas celulares leucémicas para o estudo *in vitro* de agentes de diferenciação celular. Os retinóides, a vitamina D3 e o grupo dos interferões são os agentes mais investigados⁵³.

Os derivados da vitamina A desempenham um papel fundamental no desenvolvimento do embrião, no crescimento das células da epiderme e na hematopoiese^{53,54}. A deficiência selectiva de vitamina A causa anemia no ser humano, facilmente reversível com a administração de retinol⁵³. Estudos *in vitro* demonstram que a eritropoiese e a mielopoiese são estimuladas pelos ácidos 13-*cis* e *trans* retinóides⁵⁴. Breitman *et al*⁵⁵ verificaram que o ATR tem a capacidade de diferenciar a linha celular leucémica promielocítica HL-60, de modo a que estas células adquiram características morfológicas e funcionais maduras. A administração concomitante de factor de necrose tumoral α ou interferão γ parece potenciar o seu efeito⁵⁶.

Os resultados encorajadores obtidos com o ATR em linhas celulares de LPM levaram à sua aplicação em células leucémicas humanas. Cedo se verificou que as únicas células passíveis de diferenciação *in vitro* eram as obtidas de dts com LPM, em que se observa uma resposta marcada ao ATR e ténue ao ácido 13-*cis* retinóico¹⁶. São necessárias concentrações 10 vezes superiores do isómero *cis* para induzir um grau de diferenciação celular semelhante ao obtido com o ATR. Estas células são também diferenciadas pelos seus metabolitos activos, os ácidos 4-*oxo-trans* e 4-*oxo-13-cis* retinóicos^{16,57}.

Utilização do ATR na leucemia promielocítica aguda

Foi com cepticismo que a maioria dos centros europeus e americanos receberam os resultados iniciais do grupo de Xangai¹⁷, referentes à utilização de ATR na indução de RC em dts com LPM. Estes autores obtiveram uma taxa de RC de 100%, em dts tratados predominantemente em ambulatório. Não houve mortes precoces por complicações hemorrágicas ou efeitos adversos significativos. Este derivado da vitamina A actuaria por indução de diferenciação dos promielócitos leucémicos. Tornava-se crucial confirmar ou infirmar estes resultados.

1 - Resultados Clínicos

Com efeito, rapidamente se verificou que o ATR induz RC num número significativo de dts com LPM^{18,19}. O Quadro 1 resume os resultados de indução de remissão obtidos pelos grupos pioneiros na utilização do ATR. Este agente é eficaz em dts com LPM de novo, em recaída (*rec*) ou com doença resistente (*res*) à quimioterapia convencional^{17-19,58-61}. A experiência preliminar da utilização do ATR no nosso Serviço em dts com LPM é também positiva, tendo-se induzido RC nos 6 dts até agora tratados (2 com LPM de novo, 3 em primeira *rec* e 1 em segunda *rec*) (resultados a publicar brevemente). A dose diária utilizada na quase totalidade dos estudos foi de 45 mg por metro quadrado de superfície corporal, administrada por via oral.

Na maioria dos dts são necessários entre 25 a 60 dias de terapêutica para indução de RC^{17-19,58-61}. Recentemente, Castaigne *et al*⁶² demonstraram que uma dose diária de somente 25 mg por metro quadrado de superfície corporal é suficiente para a obtenção de RC.

QUADRO 1 - Resultados do ATR na LPM

	Xangai (Ref 16)	Suzhou (Ref 63)	Paris (Ref 64 e 65)	Nova Iorque (Ref 66)
N.º Total dts	24	50	46	52
de novo +	16	44	26	32
<i>rec/res</i>	8	6	20	20
N.º Total RC	24	47	44	45
de novo +	16 ++	41	25 ¶	27
<i>rec/res</i>	8 §	6 ¶	19 **	18
% Total RC	100%	94%	96%	87%

+ Sem qualquer tratamento prévio.

++ 1 dt foi tratado com ATR e citosina arabinosido.

§ Tratados com quimioterapia antes do ATR; 3 em *rec* e 5 res.

¶ Tratados com quimioterapia antes do ATR; 3 em *rec* e 3 res.

¶¶ 14 dts fizeram só ATR; 11 ATR e quimioterapia para indução de 1.ª RC.

** Todos os dts estavam em 1.ª *rec*. RC induzidas só com ATR.

2 - Mecanismo de acção do ATR

Está hoje inequivocamente demonstrado que o ATR actua por indução de diferenciação do clone leucémico^{17-19,57,58}. Este composto liga-se a proteínas citoplasmáticas de alta afinidade que promovem o seu transporte até ao núcleo da célula, onde interage com um receptor específico (RAR ou RXR)⁵⁷. Morfológicamente, observa-se uma diminuição progressiva do volume celular, com redução do índice núcleo/citoplasma, e o desaparecimento das granulações características dos promielócitos, que adquirem morfologia típica de metamielócitos e bastonetes. A presença de corpos de Auer e a identificação da t (15;17) por hibridação *in situ* nestas células confirma a sua origem nos promielócitos leucémicos^{18,19,57,58}. A análise do imunofenotipo celular revela uma diminuição progressiva da expressão de marcadores mielóides imaturos (CD33) e o aparecimento de marcadores comprovativos de uma maior maturidade (CD16). A análise do ciclo celular revela um prolongamento da fase S, contrariamente à redução significativa observada nos dts submetidos a terapêutica citotóxica¹⁹. A normalização progressiva das contagens celulares no sangue periférico, a ausência de aplasia medular e o desaparecimento da t (15;17), demonstrada por análise citogenética convencional, confirmam que o clone leucémico se diferencia e é progressivamente substituído por hematopoiese policlonal^{19,48,57}.

3 - Resistência ao ATR

Este composto, eficaz na indução de remissão por critérios clássicos, não consegue contudo mantê-la por longos períodos de tempo. A maioria dos dts recai nos primeiros 6 meses após o término da terapêutica. Com efeito, os dts mantidos com ATR após obtenção de RC desenvolvem resistência ao fármaco, com redução progressiva do seu nível sérico^{57,63,64}. A duplicação da dose de ATR não aumenta a sua concentração, verificando-se pelo contrário um acréscimo na excreção urinária dos seus metabolitos. As células leucémicas dos mesmos dts, quando incubadas *in vitro* com este composto, mantêm capacidade de diferenciação. Estes dados sugerem que o ATR é normalmente absorvido pelo aparelho gastro-intestinal e metabolizado em excesso, provavelmente pelo sistema enzimático do citocromo P 450 hepático. A utilização de inibidores deste complexo enzimático poderá vir a ser importante na terapêutica de diferenciação de dts com LPM previamente tratados com ATR^{48,63,64}. Podem também contribuir para o desenvolvimento de resistência um aumento das proteínas citoplasmáticas de ligação ao ATR e mutações no gene PML/RAR- α ^{63,64}. A análise do ARNm transcrito deste gene por RT-PCR é positiva na totalidade dos dts em que a RC foi induzida unicamente com ATR, demonstrando que, embora em RC por critérios clássicos e análise citogenética convencional, estes dts mantêm doença detectável a nível molecular. No entanto, após 2 ou 3 ciclos de quimioterapia de consolidação atingem-se RC de excelente qualidade, com pesquisas do ARNm anormal negativas após o primeiro ou segundo ciclo⁴⁸.

4 - Correção da coagulopatia

A convicção de que a CID era a principal causa da coagulopatia fez com que a utilização de heparina, conjuntamente com reposição de plaquetas e de factores da coagulação, fosse instituída num grande número de centros especializados. Alguns estudos retrospectivos apontam para vantagem na utilização de heparina, embora tenham sido realizados em grupos heterogêneos de dts^{7,8,65,66}. Até à data, não há registo de um estudo prospectivo e randomizado que dê resposta a esta questão. Outros autores preconizam a reposição de factores da coagulação sem o recurso sistemático a heparina, com resultados sensivelmente idênticos⁶⁷. A evidência da hiperactivação do sistema fibrinolítico levou também à utilização de agentes inibidores da fibrinólise na LPM. O ácido epsilon-amino-capróico poderá ser benéfico, com ou sem a utilização concomitante de heparina⁶⁸. Em 1989, Avvisati *et al*⁶⁹ demonstraram num estudo randomizado e duplamente oculto a eficácia do ácido tranexâmico no controle da síndrome hemorrágica da LPM.

Um dos grandes benefícios do ATR é a rápida correção das alterações da coagulação, em média ao 4.º dia de terapêutica^{17-19,58}. Ao fim de 48 horas, nos dts com alterações da coagulação, verifica-se um aumento da concentração sérica do fibrinogénio e a diminuição dos produtos de degradação da fibrina. O ATR parece ser eficaz tanto na correção da hiperactivação do sistema fibrinolítico como na da CID⁷⁰. A utilização deste composto permitiu uma

redução da mortalidade precoce para valores inferiores a 10%^{17-19,58-61}. Estes resultados mostram-se mais favoráveis do que os obtidos com a terapêutica de suporte clássica.

5 - Efeitos adversos

Quando comparado com a maioria dos agentes anti-neoplásicos, o ATR é um fármaco relativamente inócuo. Partilha com os outros retinóides efeitos adversos pouco graves. A maioria dos dts refere segura da pele e mucosas e prurido, podendo surgir escoriações genitais e estomatite angular^{17-19,58,64}. É frequente o aparecimento de cefaleias, estando também descritos alguns casos de síndrome de hipertensão intra-craniana (*pseudotumor cerebri*)⁶⁴. É ainda comum o aumento dos triglicéridos e do colesterol séricos e alterações das provas de função hepática, rapidamente reversíveis após o fim da terapêutica. A existência de leucocitose moderada, até $20.0 \times 10^9/L$ na segunda ou terceira semanas de terapêutica, é frequente, podendo nalguns casos exceder os $30.0 \times 10^9/L$ ^{18,19,58,64}. Em 1991, Frankel *et al*⁷¹ descreveram uma síndrome associada ao tratamento com ATR em 9 de 32 dts com LPM, que denominaram *síndrome do ácido retinóico*. Surge em cerca de 20% dos dts e caracteriza-se pela existência de febre alta, dificuldade respiratória, derrames pleural e pericárdico e, numa fase terminal, por hipotensão arterial e diminuição da contractilidade cardíaca. As radiografias torácicas mostram infiltrados intersticiais pulmonares bilaterais. Esta síndrome, frequentemente associada a hiperleucocitose, surge igualmente em dts com contagens normais de leucócitos. Na série inicial do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, faleceram 3 dos 9 dts que manifestaram a síndrome. A introdução de dexametasona (20mg/dia) em 4 dts reverteu as manifestações clínicas, sem ter havido necessidade de suspender o ATR. A resposta favorável à corticoterapia e o facto de poder surgir em formas não hiperleucocitárias sugere que a fisiopatologia desta síndrome possa estar ligada à libertação de citocinas^{48,64,71}. Eventualmente, este mecanismo é potenciado nos casos hiperleucocitários. O grupo francês para o estudo da LPM preconiza a instituição de quimioterapia de indução quando a contagem de leucócitos no sangue periférico excede os 5.0, 10.0, ou 15.0 $\times 10^9/L$, respectivamente nos dias 5, 10 ou 15 de terapêutica com ATR, para prevenção desta complicação^{49,59}. Finalmente, estão descritos casos de hipercalcémia (2 dts)^{72,73}, de fenómenos trombo-embólicos (2dts)^{74,75} e de choque por hiperhistaminémia (1 dt)⁷⁶, associadas à terapêutica com ATR.

Recaídas após indução com utilização de ATR

A terapêutica de eleição para dts com LPM *de novo* ou em primeira rec, em que não tenha sido previamente instituído ATR, parece consistir na utilização sequencial deste composto e vários ciclos de quimioterapia (2 ou 3). O número de dias de terapêutica com ATR é debatível, e está por demonstrar se existe algum benefício na indução de RC por critérios clássicos, ou se a instituição de quimioterapia deve ocorrer quando da correção da coagulopatia.

Dado o bom prognóstico dos dts com LPM em primeira RC, não parece haver indicação para transplante de medula óssea, autólogo ou alogénico, nesta fase. Esta terapêutica

deverá ser considerada em primeira rec precoce ou em remissões subsequentes à primeira.

Para os dts em rec após terapêutica com ATR, dois campos são alvo de intensa investigação. A utilização de antagonistas do sistema enzimático do citocromo P 450 poderá desempenhar um papel importante, numa tentativa de aumentar a concentração sérica do ATR e manter a resposta de diferenciação dos promielócitos leucémicos⁴⁸. Em 1991, Scheinberg *et al*⁷⁷ desenvolveram um anticorpo monoclonal anti-CD33 (M195), com potencial anti-leucémico quando acoplado ao ¹³¹I. A aplicação deste anticorpo na erradicação de doença residual mínima em dts com LMA, em particular na LPM, e na terapêutica de dts em rec, encontra-se ainda em fase incipiente, tendo fornecido até à data indicações promissoras.

CONCLUSÃO

A utilização do ATR constitui, inegavelmente, um avanço terapêutico para os dts com LPM. Permite a obtenção de RC num número significativo de dts, por diferenciação do clone leucémico, e a redução das complicações hemorrágicas associadas a esta doença. No entanto, o desenvolvimento de efeitos adversos graves com este derivado da vitamina A está hoje bem documentado, devendo ser moderado o entusiasmo na sua utilização. Estão em curso estudos randomizados e multicêntricos para tentar definir a estratégia terapêutica ideal para os dts com LPM.

O grupo cooperativo francês, alemão, espanhol e suíço para o estudo da LPM⁷⁸ terminou em Dezembro de 1992 a inclusão de dts para um estudo que compara a utilização de quimioterapia isolada com a associação de ATR e quimioterapia convencional. Com 40 dts no primeiro grupo e 44 no segundo, a taxa de RC é respectivamente de 80% e 91%. A percentagem de dts sem qualquer intercorrência («event free survival») aos 6 e 12 meses é, respectivamente, de 73% e 47% nos dts tratados unicamente com quimioterapia convencional e de 91% e 75% nos dts submetidos a ATR e quimioterapia. Esta diferença é estatisticamente significativa. Faleceram precocemente 3 dts no primeiro grupo e 4 no segundo. Dos 40 dts tratados com ATR, 30 iniciaram quimioterapia antes de obtenção de RC, 13 deles no primeiro dia de terapêutica devido ao número de leucócitos no sangue periférico exceder $5.0 \times 10^9/L$. Esta estratégia poderá não beneficiar alguns dts em que se verificaria a normalização das alterações da coagulação com o ATR. Recaíram 10 dts no primeiro grupo e 4 no segundo. Estes resultados parecem indicar vantagem para o grupo de dts tratados com ATR. No entanto, é necessário um maior distanciamento temporal para uma avaliação correcta do número de sobreviventes a longo prazo.

BIBLIOGRAFIA

1. AVVISATI G, CATE JWT, MANDELLI F.: Acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1992; 81: 315-20.
2. RISAK E.: Die Fibrinopenie. *Z Klin Med* 1935; 128: 605-9.
3. HILLESTAD LK.: Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand* 1957; 159: 189-94.
4. BERNARD J, WEIL M, BOIRON M, JACQUILLAT C, FLANDRIN G, GEMON MF.: Acute promyelocytic leukemia: Results of treatment by daunorubicin. *Blood* 1973; 41: 489-96.
5. MARTY M, GANEM G, FISCHER J, et al.: Leucémie aigue promyelocytaire: Étude retrospective de 119 malades traités par daunorubicine. *Nouv Rev Fr Hematol* 1984; 26: 371-8.
6. KARTARJIAN H, KEATING M, WALTERS R.: Acute promyelocytic leukemia. MD Anderson Hospital Experience. *Am J Med* 1986; 80: 789-97.
7. CUNNINGHAM I, GEE TS, REICH LM, KEMPIN SJ, NAVALAN, CLARKSON BD.: Acute promyelocytic leukemia: Treatment results during a decade at Memorial Hospital. *Blood* 1989; 73: 1116-22.
8. GRALNICK HR, SULTAN C.: Acute promyelocytic leukaemia: Haemorrhagic manifestation and morphologic criteria. *Br J Haematol* 1975; 29: 373-6.
9. GOLOMB HM, ROWLEY JD, VARDIMAN J, BARON J, LOCKER G, KRASNOW S.: Partial deletion of long arm of chromosome 17. A specific abnormality in acute promyelocytic leukemia? *Arch Intern Med* 1976; 136: 825-8.
10. LARSON RA, KONDO K, VARDIMAN JW, BUTLER AE, GOLOMB HM, ROWLEY JD.: Evidence for a 15:17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. *Am J Med* 1984; 76: 827-41.
11. BORROW J, GODDARD AD, SHEER D, SOLOMON E.: Molecular analysis of acute promyelocytic leukemia breakpoint cluster region on chromosome 17. *Science* 1990; 249: 1577-80.
12. DE THE H, CHOMIENNE C, LANOTTE M, DEGOS L, DEJEAN A.: The t (15;17) translocation of acute promyelocytic leukemia fuses the retinoic acid receptor α gene to a new novel transcribed locus. *Nature* 1990; 347: 558-61.
13. MILLER WH JR, WARREL RP JR, FRANKEL SR, et al.: Novel retinoic acid receptor-alpha transcripts in acute promyelocytic leukemia responsive to all-trans-retinoic acid. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1932-3.
14. CHOMIENNE C, BALLERINI P, BALITRAND N, et al.: The retinoic acid receptor alpha gene is rearranged in retinoic acid-sensitive promyelocytic leukemias. *Leukemia* 1990; 4: 802-7.
15. LONGO L, PANDOLFI PP, BIONDI A, et al. Rearrangements and aberrant expression of the retinoic acid receptor alpha gene in acute promyelocytic leukemias. *J Exp Med* 1990; 172: 1571-5.
16. BREITMAN TR, COLLINS SJ, KEENE BR.: Terminal differentiation of human promyelocytic leukemic cells in primary culture in response to retinoic acid. *Blood* 1981; 57: 1000-4.
17. HUANG ME, YE YC, CHAI JR, et al.: Use of all-trans-retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988; 72: 567-72.
18. CASTAIGNE S, CHOMIENNE C, DANIEL MT, et al.: All-trans-retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. I. Clinical results. *Blood* 1990; 76: 1704-9.
19. WARREL RP JR, FRANKEL SR, MILLER WR JR, et al.: Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (All-trans-retinoic acid). *N Engl J Med* 1991; 324: 1385-93.
20. REES JKH.: Chemotherapy of the leukaemias. In: Freireich EJ, editor. *New approaches to the treatment of leukemia*. European School of Oncology Monographs. Berlin: Springer-Verlag, 1990: 5-77.
21. TALLMAN MS, KWAAN HC.: Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1992; 79: 543-53.
22. GRALNICK HR, ABRELL E.: Studies of the procoagulant and fibrinolytic activity of promyelocytes in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1973; 24: 89-99.
23. GOUAULT-HEILMANN M, CHARDON E, SULTAN C, JOSSOF.: The procoagulant factor of leukaemic promyelocytes: demonstration of immunologic cross reactivity with human brain tissue factors. *Br J Haematol* 1975; 30:151-8.
24. BAUER KA, ROSENBERG RD.: Thrombin generation in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1984; 64: 791-6.
25. BENNETT B, BOOTH A, CROLL A, DAWSON AA.: The

- bleeding disorder in acute promyelocytic leukaemia: fibrinolysis due to u-PA rather than defibrination. *Br J Haematol* 1989; 71: 511-7.
26. SAKATA Y, MURAKAMI T, NORO A, MORI K, MATSUDA M.: The specific activity of plasminogen activator inhibitor-1 in disseminated intravascular coagulation with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1991; 77: 1949-57.
27. AVVISATI G, TEN CATE JW, STURK A, LAMPING R, PETTI MC, MANDELLI F.: Acquired alpha 2-antiplasmin deficiency in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1988; 70: 43-8.
28. KANTARJIAN HM, KEATING MJ, MCCREDIE KB, et al.: A characteristic pattern of leukemic cell differentiation without cytoreduction during remission induction in acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1985; 3: 793-8.
29. STONE RM, MAGUIRE M, GOLDBERG MA, ANTIN JH, ROSENTHAL DS, MAYER RJ.: Complete remission in acute promyelocytic leukemia despite persistence of abnormal bone marrow promyelocytes during induction therapy: experience in 34 patients. *Blood* 1988; 71: 690-6.
30. BENNETT JM, CATOWSKY D, DANIEL M-T, et al.: Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British Co-operative Group. *Br J Haematol* 1976; 33: 451-8.
31. BENNETT JM, CATOWSKY D, DANIEL M-T, et al.: Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukaemia: a report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103: 620-5.
32. BENNETT JM, CATOWSKY D, DANIEL M-T, et al.: A variant for (of) hypergranular promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1980; 44: 169-70.
33. BAIN BJ.: Acute leukaemia. In: Bain BJ, editor. *Leukaemia diagnosis. A guide to the FAB classification*. Londres: Gower, 1990:1-43.
34. LICHTMAN MA, HENDERSON ES.: Acute myelogenous leukemia. In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA, editors. *Hematology*. Nova Iorque: MacGraw-Hill, 1992: 251-272.
35. SAN MIGUEL JF, GONZALES M, CANIZO MC, AUTA JP, ZOLA H, LOPEZ-BORRASCAS A.: Surface marker analysis in acute myeloid leukaemia and correlation with FAB classification. *Br J Haematol* 1986; 64: 547-60.
36. DE ROSSI G, AVVISATI G, COLUZZI S, et al.: Immunological definition of acute promyelocytic leukaemia (FAB M3): a study of 39 cases. *Eur J Haematol* 1990; 67: 168-71.
37. LO COCO F, AVVISATI G, DIVERIO D, et al.: Rearrangements of the RAR- α gene in acute promyelocytic leukaemia: correlations with morphology and immunophenotype. *Br J Haematol* 1991; 78: 494-9.
38. HEIM S.: Cytogenetics in the investigation of haematological disorders. *Clin Haematol* 1990; 3: 921-48.
39. MITELMAN F, HEIM S.: Quantitative acute leukemia cytogenetics. *Genes, Chrom Cancer* 1992; 5: 57-66.
40. Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia -1982: A prospective study of acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1984; 11: 249-360.
41. DE THE H, LAVAU C, MARCHIO A, CHOMIENNE C, DEGOS L, DEJEAN A.: The PML-RAR- α fusion mRNA generated by the t (15;17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RAR. *Cell* 1991; 66: 675-84.
42. KAKIZUKA A, MILLER WR JR, UMESONO K, et al.: Chromosomal translocation t (15;17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR- α with a novel putative transcription factor, PML. *Cell* 1991; 66: 663-74.
43. CHANG KS, TRIJILLO JM, OGURA T, et al.: Rearrangement of the retinoic acid receptor gene in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1991; 5: 200-5.
44. ALCALAY N, ZANGRILLI D, PANDOLFI PP, et al.: Translocation breakpoint of acute promyelocytic leukemia lies within the retinoic acid receptor α locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 1977-81.
45. CHANG KS, LU J, WANG G, et al.: The t (15;17) breakpoint in acute promyelocytic leukemia cluster within two different sites of the myl gene: targets for the detection of minimal residual disease by the polymerase chain reaction. *Blood* 1992; 79: 554-8.
46. CASTAIGNE S, BALITRAND N, DE THE H, DEJEAN A, DEGOS L, CHOMIENNE C.: A PML/RAR alpha fusion transcript is constantly detected by RNA-based polymerase chain reaction in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1992; 79: 3110-5.
47. BIONDI A, RAMBALDI A, DIVERIO D, et al.: PCR evaluation of residual disease as a predictor of cure or relapse in acute promyelocytic leukemia [abstract]. *Blood* 1992; 80 (Suppl 1): 300a.
48. WARREL RP JR.: All-trans retinoic acid. *Proceedings do curso «Medical oncology: the cutting edge»*; 1992, 22-24 Outubro; Nova Iorque: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center - Cornell University Medical College: 141-3.
49. DEGOS L.: All-trans-retinoic acid (ATRA) therapeutical effect in acute promyelocytic leukemia. *Biomed and Pharmacother* 1992; 46: 201-9.
50. DE THE H.: Retinoic acid receptor α in acute promyelocytic leukemia. *Proceedings da reunião «Retinoids in Oncology»*; 1992, 27-28 Março; Londres: 18-23.
51. CHAMBON P, ZELEN A, PETKOVITCH M, et al.: The family of retinoic acid receptor. In: Saurat JH, editor. *Retinoids: 10 years on*. Karger Basel, 1991.
52. CHANG KS, WANG G, FREIREICH EJ, et al.: Specific expression of the annexin VIII gene in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1992; 79: 1802-10.
53. PAQUETTE RL, KOEFFLER P.: Differentiation therapy. *Hem/Onc Clin North Amer* 1992; 6: 687-706.
54. TOBLER A, DAWSON MIT, KOEFFLER HP.: Retinoids: structure-function relationship in normal and leukemic hematopoiesis in vitro. *J Clin Invest* 1986; 78: 303-9.
55. BREITMAN TR, SELONICK SE, COLLINS SJ.: Induction of differentiation of the human promyelocytic leukemia cell line (HL-60) by retinoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 2936-40.
56. TRINCHIERI G, ROSEN M, PERUSSIA B.: Retinoic acid cooperates with tumor necrosis factor and immune interferon in inducing differentiation and growth inhibition of the human promyelocytic leukemic cell line HL-60. *Blood* 1987; 69: 1218-24.
57. CHOMIENNE C, BALLERINI P, BALITRAND N, et al.: All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemias. II. In vitro studies: structure-function relationship. *Blood* 1990; 76: 1710-7.
58. CHEN ZX, XUE YQ, ZHANG R, et al.: A clinical and experimental study on all-trans-retinoic acid treated acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 1991; 78: 1413-9.
59. FENAUX P, CASTAIGNE S, DOMBRETH, et al.: All-trans-retinoic acid followed by intensive chemotherapy gives a high complete remission rate and may prolong remissions in newly diagnosed in acute promyelocytic leukemia patients: a pilot study on 26 cases. *Blood* 1992; 80: 2176-81.
60. DEGOS L, CHOMIENNE C, DANIEL MT, et al.: Treatment of first relapse in acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid. *Lancet* 1990; ii: 1440-1.
61. WARREL RP JR, FRANKEL SR, MILLER WR JR, EARDLEY A, DMITROVSKY E.: All-trans retinoic acid (RA) for remission induction of acute promyelocytic leukemia (APL): results of the New York study [abstract]. *Blood* 1992; 80 (Suppl 1): 360a.
62. CASTAIGNE S, LEFEBVRE PH, RIGAL-HUGUET, et al.: Lower all-trans retinoic acid (ATRA 25 mg/m²/day) are effective in acute promyelocytic leukemia (APL) [abstract]. *Blood* 1992; 80 (Suppl 1): 360a.

63. MIUNDI J, FRANKEL SR, MILLER WR JR, et al.: Continuous treatment with all-trans-retinoic acid causes a progressive reduction in plasma drug concentrations: implications for relapse and retinoid "resistance" in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1992; 79: 299-303.
64. WARREL RP JR.: Promising new drugs: all-trans retinoic acid. Proceedings of the 28th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology. Maio 17-19, 1992; San Diego: 107-12.
65. DRAPKIN RL, GEETS, DOWLING MD, et al.: Prophylactic heparin therapy in acute promyelocytic leukemia. *Cancer* 1978; 41: 2484-90.
66. CORDONNIER C, VERNANT JP, BRUN B, et al.: Acute promyelocytic leukemia in 57 previously untreated patients. *Cancer* 1985; 55: 18-25.
67. GOLDBERG MA, GINSBURG D, MAYER RJ, et al.: Is heparin administration necessary during induction chemotherapy for patients with acute promyelocytic leukemia? *Blood* 1987; 69: 187-91.
68. SCHWARTZ BS, WILLIAMS EC, CONLAN MG, MOSHER DF.: Epsilon-aminocaproic acid in the treatment of patients with acute promyelocytic leukemia and acquired alpha 2 plasmin inhibitor deficiency. *Ann Intern Med* 1986; 105: 873-7.
69. AVVISATI G, TEN CATE JW, BULLER HR, MANDELLI F.: Trenexamic acid for control of haemorrhage in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet* 1989; ii: 122-9.
70. SCOBOHACI ML, DOMBRET H, GHORRA P, et al.: Disseminated intravascular coagulation (DIC) and/or primary fibrinolysis in acute promyelocytic leukemia. Effect of all-trans-retinoic acid treatment [abstract]. *Blood* 1991; 70, (Suppl 1): 48a.
71. FRANKEL SR, WEISS M, WARREL RP JR.: A retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: reversal by corticosteroids [abstract]. *Blood* 1991; 70, (Suppl 1): 380a.
72. TOH CH, WINFIELD DA.: all-trans-retinoic acid and side effects. *Lancet* 1992; i: 1239-40.
73. AKIYAMA H, NAKAMURA N, NAGASAKA S, SAKAMAKI H, ONOZAWA Y.: Hypercalcemia due to all-trans-retinoic acid. *Lancet* 1992; i: 308-9.
74. RUNDE V, AUL C, HEYLL A, SCHNEIDER W.: All-trans-retinoic acid: not only a differentiating agent, but also an inducer of thrombo-embolic events in patients with M3 leukemia. *Blood* 1992; 79: 534-5.
75. LACERDA JF, CARMO JA, GUERRA ML, GERALDES J, LACERDA JMF.: Multiple thrombosis in acute promyelocytic leukaemia after tretinoin. *Lancet* 1993; 342: 114-5.
76. KOIK T, TATEWAKI W, AOKI A, et al.: Brief report: severe symptoms of hyperhistaminemia after the treatment of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans-retinoic acid). *New Engl J Med* 1992; 327: 385-7.
77. SCHEINBERG DA, CARON PC, JURCIC J, et al.: ¹³¹I Anti-CD33 (M195) in patients with relapsed APL after remission induction with trans-retinoic acid: prospects for selective elimination of minimal residual disease [abstract]. *Blood* 1991; 70, (Suppl 1): 104a.
78. FENAUX P, ROBERT MC, CASTAIGNE S, et al.: A multicenter trial comparing all-trans retinoic plus chemotherapy (ATRA + CT) and CT alone in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) [abstract]. *J Clin Oncol* 1993; 12: 983a.



Prof. Egas Moniz.
Prémio Nobel de Medicina Portuguesa.