



La sindrome da ATRA

Emanuela Vismara

IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza



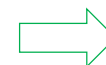
NATALIA

- 7 anni
- Proveniente da Ucraina
- Anamnesi patologica remota silente
- Da 3 settimane ECCHIMOSI, PETECCHIE, FEBBRE, DOLORI OSSEI
- In PS Ucraina: 38000 GB, 9.8 Hb, 40000 PTL, 90% mieloblasti allo striscio SP → trasferimento in Italia
- In PS Monza: 48000 GB, 7.4 Hb, 24000 PTL, 87% mieloblasti → diagnosi da SP: **LEUCEMIA PROMIELOCITICA ACUTA VARIANTE MICROGRANULARE – LMA M3v**
- PV nella norma, Peso 25 kg

LEUCEMIA PROMIELOCITICA ACUTA (1)

- 4-8% degli esordi LMA
- Età media 9-10 anni
- Traslocazione tipica t(15;17) a livello molecolare

• 35-40% dei pazienti è classificato come alto rischio (HR)

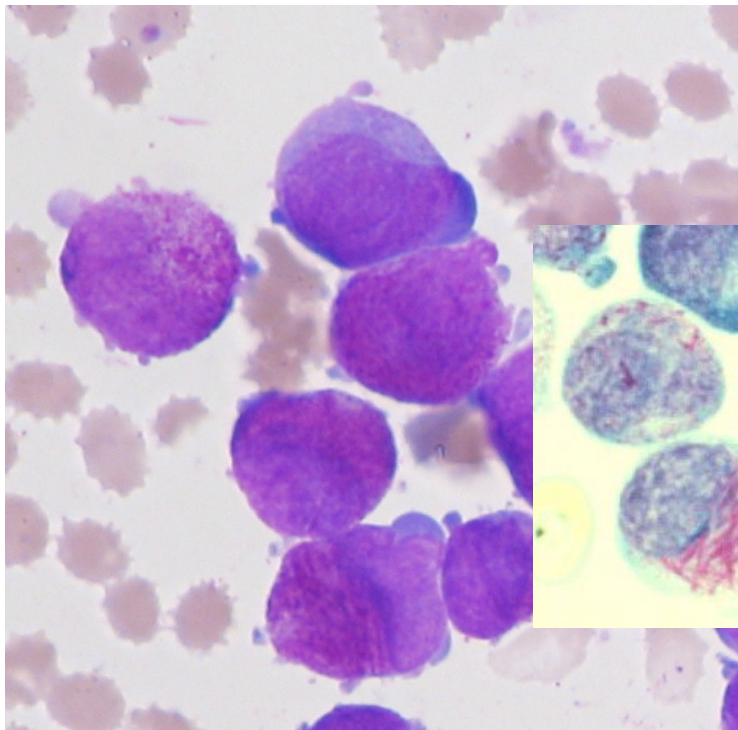


- GB > 10000
- Variante microgranulare



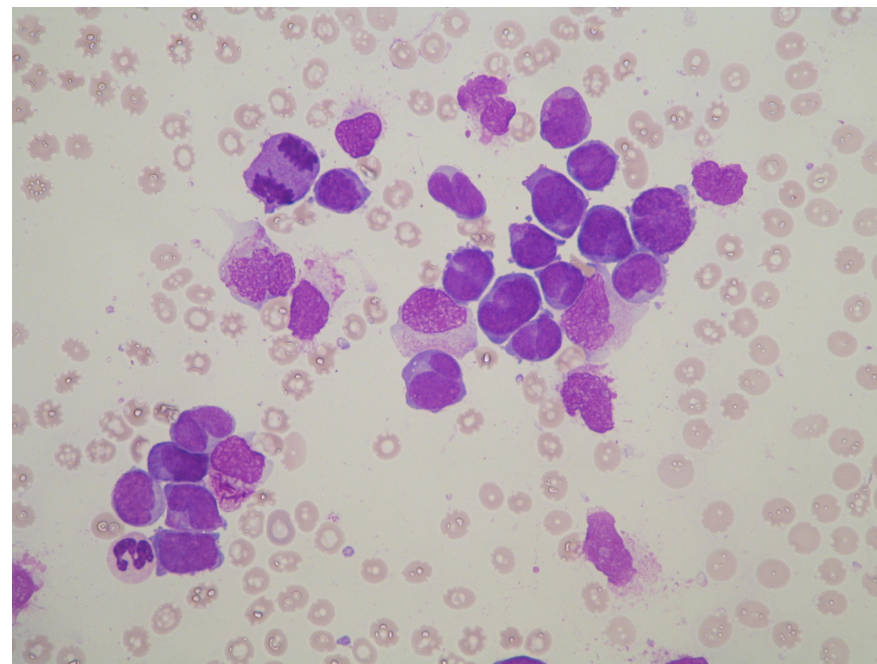
- > Rischio di morte durante induzione
- Outcomes peggiori:
↑ rischio recidiva

LEUCEMIA PROMIELOCITICA ACUTA (2)



CLASSICA IPERGRANULARE con CORPI DI AUER

- GB nella norma
- Facilmente riconoscibile
- Coagulopatia subacuta



VARIANTE MICROGRANULARE

- Iperleucocitosi
- Difficilmente distinguibile da altre forme di LMA
- Coagulopatia severa

LEUCEMIA PROMIELOCITICA ACUTA (3)

Caratterizzata da **COAGULOPATIA** → circa il 3% dei pazienti muore a causa di un'importante diatesi emorragica.

I principali siti di emorragia fatale sono il **sistema nervoso centrale** e i **polmoni**.



COAGULOPATIA

Coagulopathy. The pathogenesis of hemorrhagic complications of APL is complex and in particular includes factors of blood coagulation and fibrinolysis⁵¹. The coagulopathy is biochemically relevant, manifesting as a severe hypofibrinogenemia, increased levels of fibrin degradation products, a prolonged prothrombin time, a prolonged partial thromboplastin and thrombin time and thrombocytopenia.

Administration of fibrinogen is recommended if fibrinogen levels are below 150 mg/dL. In case of unavailability of pure fibrinogen preparation, a substitution with fresh frozen plasma (FFP) or fibrinogen is indicated.

↓ FIBRINOGENO
↑ D-DIMERO
↑ PT
↑ PTT
↓ PTL

Trasfusioni di PLASMA o supplementazione FIBRINOGENO



NATALIA: G+1/+7

- Fibrinogeno 101 (↓)
- D-dimero 6164 ng/mL; picco fino a 26201 ng/MI (↑)
- PT 1.71 (↑)
- 12 U plasma
- 5 U PTL
- 2 U GRC

VALORI DI RIFERIMENTO

Fibrinogeno: 150 – 400 mg/dL

Ptl: 140 – 440 *10³/uL

HB: 12-16 g/dL

CUT OFF

Fibrinogeno: > 150 mg/dL

Ptl: > 50000/uL

HB: 8 g/dL

COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA



Attivazione sistemica della coagulazione



- Eccessiva produzione di trombina e fibrina nel circolo →
- Deplezione dei fattori piastrinici e della coagulazione, che formano aggregati nei vasi

- Trombosi delle vene a piccolo e medio calibro e al contempo →
- Emorragia a causa di riduzione fattori coagulazione e piastrine

- Insufficienza d'organo →
- Evento fatale



COAGULOPATIA: INTERVENTI INFERMIERISTICI

SINTOMI

Ecchimosi, ematomi, sanguinamenti, abbassamento pressione, confusione o altri sintomi neurologici

Monitoraggio PV
Valutazione stato neurologico
BI - PVC - CA
Peso
Edemi
Monitoraggio esami ematici
Supporto trasfusionale



**ACCESSO
VENOSO
CENTRALE**

NATALIA



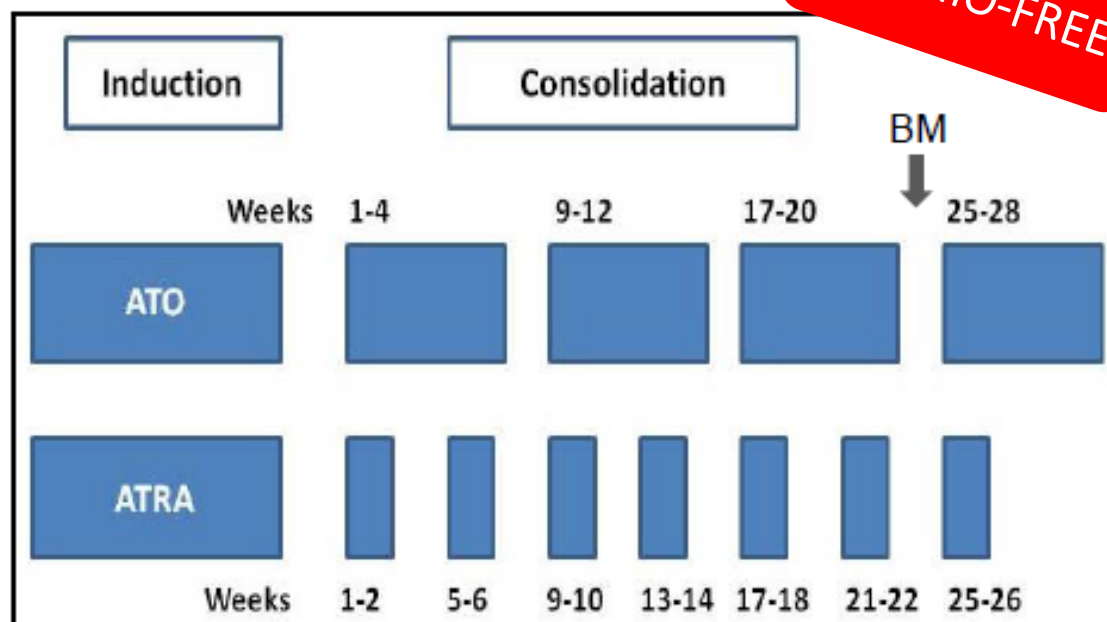
- Arruolata al **protocollo ICC APL STUDY 02**
- Inizia **ATRA, ATO, Prednisone**
- Per prevenire la sindrome da lisi tumorale → iperidratazione e alcalinizzazione



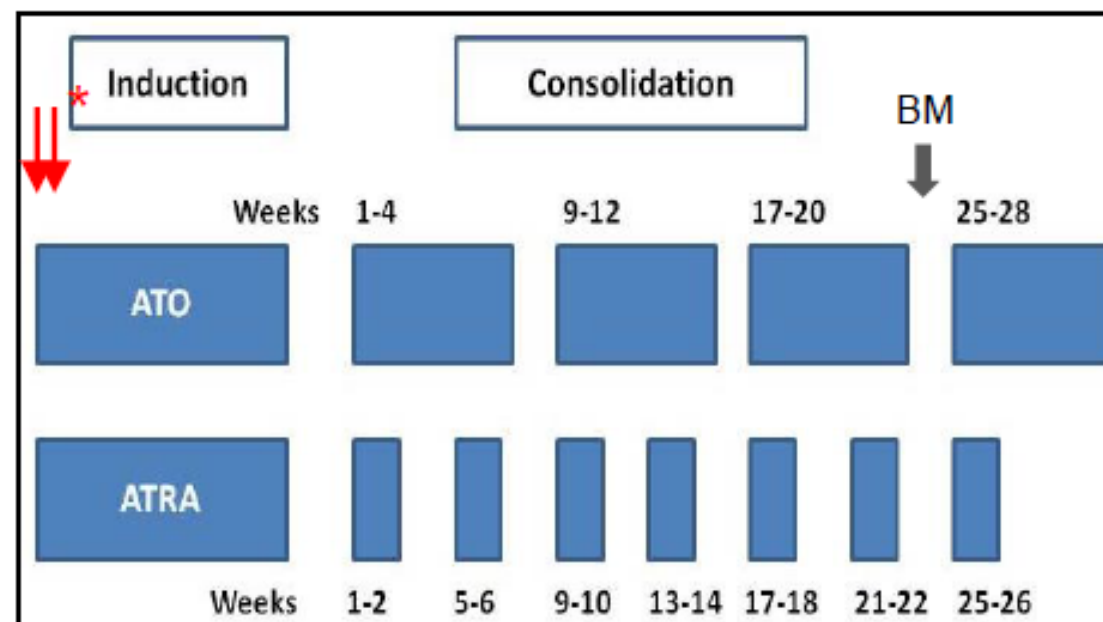
PROTOCOLLO ICC-APL STUDY 02

SR patients

CHEMIO-FREE



HR patients

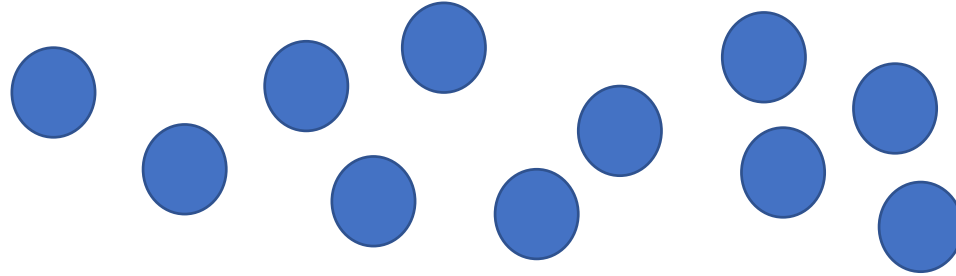


* ↓ GO will be administered on days 2 and 4, at 3 mg/m^2 per dose

MECCANISMO DI AZIONE ATRA



PROMIELOCITI = cellule
immature



ATRA

Cellule mature e
differenziate

PTL

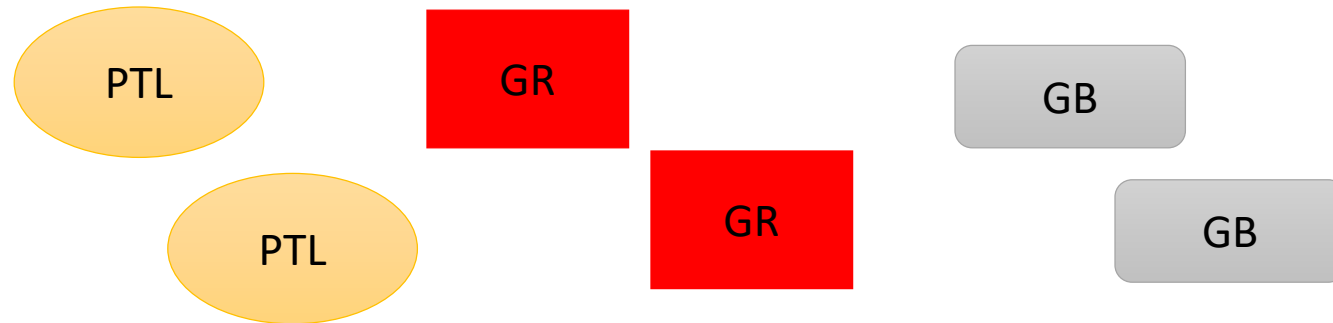
GR

GB

PTL

GR

GB

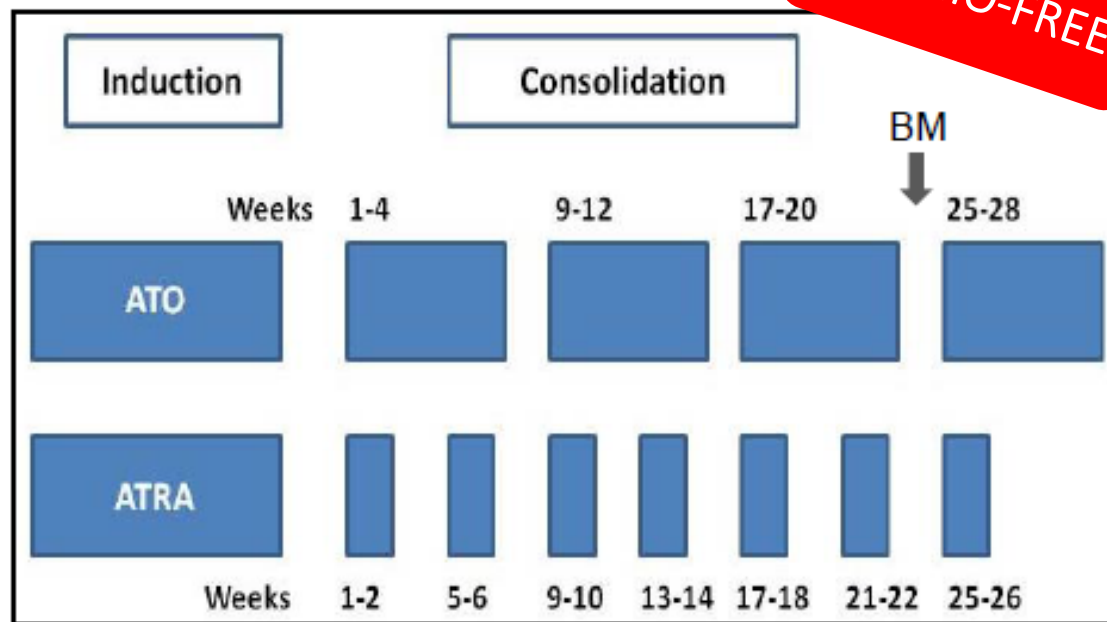


PROTOCOLLO ICC-APL STUDY 02

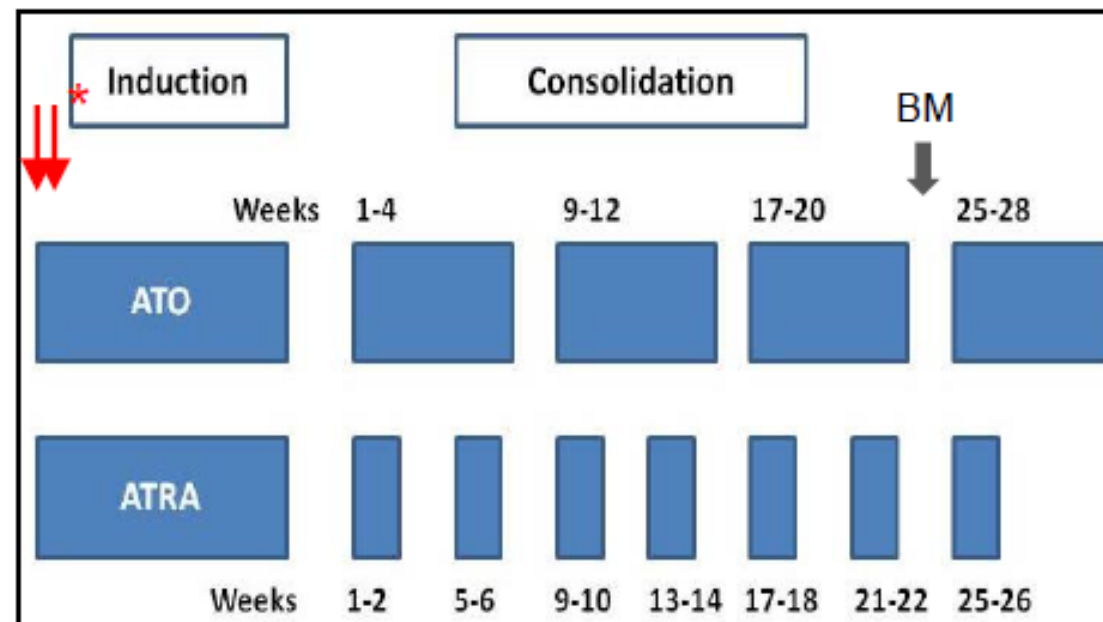


SR patients

CHEMIO-FREE



HR patients



* ↓ GO will be administered on days 2 and 4, at 3 mg/m^2 per dose

ATO: TRIOSSIDO DI ARSENICO

INDUCTION THERAPY FOR HR																	
Days	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	→ 28	→ 60	
ATRA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ATO	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
GO		■		■													

Non più di
60 giorni

Uso endovenoso

Somministrare in 2 ore – Diluire in 100 ml fisiologica

Se reazione vasomotoria: in 4 ore / 250 ml fisiologica

Compatibile con idratazione, elettroliti concentrati e NPT

Tossicità:

Ritenzione idrica e aumento di peso

Leucocitosi

Sindrome da differenziazione

Tossicità epatica

Aumento QTc

Neuropatia periferica

Iperglicemia

Rash cutaneo



ECG QUOTIDIANO

MONITORAGGIO ELETTROLITI E GLICEMIA ($K^+ >4$; $Mg >1.8$)

MONITORAGGIO INDICI EPATICI

Attenzione!!! → altri farmaci concomitanti (es. Ondansetron, omeprazolo...)

ATRA: TRETINOINA

INDUCTION THERAPY FOR HR																		
Days	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	→	28	→	60
ATRA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ATO	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
GO		■		■														

Non più di
60 giorni

Derivato della Vitamina A

Capsule molli da assumere per via orale

2 v/die

Assumere a stomaco pieno

Se soggetto allergico ad arachidi/soia non può essere somministrato in quanto contiene olio di semi di soia



GEMTUZUMAB OZOGAMICIN (GO)

INDUCTION THERAPY FOR HR																		
Days	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	→	28	→	60
ATRA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ATO	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
GO		■		■														

- **Premedicazione:** Paracetamolo, Metilprednisolone e Clorfenamina 1 h prima
- Monitorare PV i.c. durante infusione e per le successive 4 ore
- Schermare
- Stabile per 6 ore dopo la ricostituzione
- Conservare le fiale in frigo; prima della ricostituzione portare a TA
- Non somministrare a pazienti con tossicità epatica
- **Non somministrare in concomitanza di azolici → alterazione effetto**

Tossicità

Trombocitopenia/ Neutropenia

VOD

Iperbilirubinemia

↑ indici epatici

NATALIA

- G+1: ATO + ATRA, eupnoica, buone CG
- G+2: distress respiratorio, +1,5 kg, ↑ pro-BNP → RX torace: congestione vascolare polmonare → **SINDROME DA ATRA**





SINDROME DA ATRA

- Si presenta nel 5-20 % dei pazienti che assumono ATRA
- Più frequente se iperleucocitosi all'esordio
- Possibile insorgenza nel periodo di induzione (g+1/g+35); Più comunemente **intorno al g+7**
- Probabile causa: rilascio di citochine in concomitanza della **differenziazione dei blasti** durante la terapia di induzione
- Esiste una sintomatologia caratteristica di questa sindrome

SINDROME DA ATRA



SINTOMI

- Febbre (non spiegabile da altre cause)
- Insufficienza respiratoria acuta con impegno interstiziale polmonare e versamento
- Aumento ponderale
- Edemi periferici
- Possibile rialzo GB
- Ipotensione arteriosa (non spiegabile da altre cause)
- Insufficienza renale acuta (in alcuni casi necessaria dialisi)
- Scompenso cardiaco



SINDROME DA ATRA

DIAGNOSI

Basata sulla presenza di almeno uno di questi sintomi durante la terapia di induzione

TRATTAMENTO

- **Interruzione farmaco** fino alla scomparsa dei sintomi
- **Desametasone** 10mg/mq/die fino alla scomparsa dei sintomi
- Furosemide se clinicamente necessario
- Idrossiurea per ridurre GB
- Se non risposta: **valutare necessità cure intensive**

NATALIA



G+2, ore 6.00

- Condizioni generali scadute → **Sospensione ATRA**
- Stop PDN; Inizio DXM 10mg/mq/die
- O2 terapia Mask 4 l/min
- Furosemide dosi refratte

G+2, ore 15.00

- Peggioramento CG
- Coagulopatia
- Distress respiratorio → RIANIMATORI → CPAP FiO2 50% PEEP 8
- Infusione GO come da protocollo senza complicanze

NATALIA



G+3, ore 10.00

Furosemide i.c. per mantenere BI in blando negativo

G+4, ore 12.00

CPAP in scalo, alterna con Venturi Mask

Infusione GO come da protocollo senza complicanze

G+5, ore 11.00

Stop CPAP; paziente eupnoica in AA

Scalo diuretico fino a stop il G+13



NATALIA

G+10, ore 16.00

- **Riavvio ATRA a dose ridotta** in associazione a PDN (stop DXM)

G+25, ore 16.00

- **ATRA a dose piena**

Terapia ben tollerata senza nuovi sintomi da tossicità farmaco-correlata

ATO somministrato giornalmente (previo ECG e controllo elettroliti)

G+43, ore 8,00

Aspirato Midollare: remissione di malattia



CONSOLIDAMENTO

	week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
ATO	day	1-5								1-5								1-5								1-5			
ATRA	day	1-7				1-7				1-7				1-7				1-7				1-7				1-7			
		1 st consolidation				2 nd consolidation								3 rd consolidation								4 th consolidation							
		↑ I.T. *																↑ I.T. *											

* only for HR patients

FOLLOW UP

Controllo di:

- Esami ematici
- Aspirato midollare

Ogni 3 mesi, per 2 anni

NATALIA

- Sta bene; è in remissione completa
- Viene in Day Hospital ogni 3 mesi
- Ha ripreso la sua vita sociale





Grazie per l'attenzione

Un grazie particolare alle colleghe Martina Piazzalunga e Claudia Negri
e al Dott. Marco Spinelli per la realizzazione di questa presentazione