



Insuficiencia renal aguda en el síndrome de ácido-transretinoico

A. Sastre, E. Gago, M. Baños y E. Gómez

Servicio de Nefrología. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

RESUMEN

El ácido transretinoico es el tratamiento de primera línea de la Leucemia Promielocítica Aguda. Habitualmente es bien tolerado, pero puede tener efectos secundarios, de los cuales el más grave es el Síndrome de Ácido Transretinoico, potencialmente fatal. Las manifestaciones de este Síndrome son fiebre, ganancia de peso, infiltrados pulmonares, derrame pleural o pericárdico, hipotensión, insuficiencia hepática e insuficiencia renal. **Material y métodos:** Se estudiaron 29 pacientes diagnosticados en los últimos 3 años (enero de 2002-diciembre de 2004) de Leucemia Promielocítica Aguda que fueron tratados con ácido transretinoico a dosis de 45 mg/m²/día. El diagnóstico de la leucemia se realizó por análisis citomorfológico. La insuficiencia renal aguda (IRA) se definió como un incremento de la creatinina superior al 20% del nivel basal y el Síndrome de Ácido Transretinoico (SAR) por los criterios de Frankel. **Resultados:** Catorce pacientes presentaron el Síndrome Transretinoico (48,3%), 11 de los cuales fallecieron (37,9%). Las diferencias fundamentales entre los pacientes con o sin ATRA fueron: fiebre (14 vs 9, $p = 0,017$), ganancia de peso (14 vs 0, $p = 0,000$), derrame pleural (14 vs 2, $p = 0,000$), presencia de infiltrados pulmonares (13 vs 1, $p = 0,000$), insuficiencia cardíaca (12 vs 2, $p = 0,000$), distress respiratorio (12 vs 4, $p = 0,003$), presencia de IRA (10 vs. 4, $p=0,02$), necesidad de tratamiento renal sustitutivo (6 vs 0, $p = 0,006$) e hipotensión arterial (12 vs 3, $p = 0,001$). La insuficiencia renal se produjo en 10 de los 14 pacientes con SAR (71,4%), a los 12 ± 5 (1-25) días del comienzo del tratamiento y su duración media fue de 14 ± 5 (1-46) días. Seis (60%) necesitaron tratamiento renal sustitutivo y 5 (50%) fallecieron. De los pacientes que sobrevivieron, sólo un paciente continúa en diálisis. En los dos pacientes en los que se realizó biopsia renal, el estudio histológico mostró signos de necrosis cortical. **Conclusiones:** La aparición de insuficiencia renal en el transcurso del SAR es frecuente, precisando tratamiento renal sustitutivo en más de la mitad de los casos. La asociación de SAR con IRA conlleva una alta mortalidad. El diagnóstico y la instauración precoz de las medidas preventivas y terapéuticas adecuadas son muy importantes para evitar en lo posible esta grave complicación del tratamiento con ATRA.

Palabras clave: **Síndrome de ácido transretinoico. Síndrome ATRA. Leucemia promielocítica aguda. Insuficiencia renal aguda.**

ACUTE RENAL FAILURE IN THE TRANSRETINOIC SYNDROME

SUMMARY

The all-trans retinoic acid (ATRA) is the treatment of first line of acute promyelocytic leukemia (APL). ATRA is usually well tolerated, but a few major side effects can be observed, ATRA syndrome (RAS) being the most important of them, potentially fatal. The manifestations of this Syndrome are fever, weight gain, pulmonary infiltrates, pleural or pericardial effusions, hypotension, liver dysfunction and renal failure. **Material and methods:** We studied to the 29 patients diagnosed in (January of 2002-december of 2004) of acute promyelocytic leukemia (APL), which were treated with ATRA, all received the 45 dose of mg/m²/d. The diagnosis of the leukemia was made by citomorphologist analysis. The criterion of renal insufficiency, it was an increase of the creatinina superior to 20% of the basal level. The definition of the transretinoico acid Syndrome was based on the clinical criteria of Frankel. **Results:** Fourteen patients presented the Transretinoico Syndrome (48.3%), 11 of which (37.9%) died. The fundamental differences between the patients with or without ATRA were: fever (14 vs 9, p=0,017), gain of weight (14 vs 0, p = 0,000), pleural effusion (14 vs 2, p = 0,000), pulmonary infiltrates (13 vs 1, p = 0,000), cardiac failure (12 vs 2, p = 0,000), respiratory distress (12 vs 4, p = 0,003), presence of renal failure (10 vs 4, p = 0,02), necessity of substitute renal treatment (6 vs 0, p = 0,006) and arterial hypotension (12 vs 3, p = 0,001). The acute renal failure appeared in 10 of the 14 patients with SAR (71.4%), to 12 ± 5 (1-25) days of the beginning of the treatment and their duration it was of 14 ± 5 (1-46) days. Six (60%) needed substitute renal treatment and 5 (50%) died. Of the patients who survived, only a patient continues in dialysis. In both patient in that renal biopsy was made, the study showed signs of cortical necrosis. **Conclusions:** The appearance of acute renal failure in the course of the SAR is frequent, being observed deterioration of the renal function that needs substitute renal treatment in more than half the cases. The association of RAS with renal failure entails the high mortality (50%). The diagnosis and the precocious restoration of suitable the preventive measures and therapeutic are very important to avoid in possible the this serious complication of the treatment with ATRA.

Key words: **All-trans retinoic acid. All-trans retinoic acid syndrome. Retinoic acid syndrome. Acute promyelocytic leukemia. Acute renal failure.**

INTRODUCCIÓN

La leucemia promielocítica aguda (LPA) representa el 8-10% de las leucemias mieloides agudas. Tiene características clínicas y biológicas específicas: más frecuente en jóvenes, leucopénica de inicio y suele cursar con coagulación intravascular diseminada. Morfológicamente se caracteriza por la presencia en la médula ósea y en la sangre periférica de promielocitos atípicos, hipergranulares, con múltiples cuerpos de Auer. Citogenéticamente se observa la existencia de la translocación t(15;17) que da lugar al gen híbrido PML/RAR, debido a la fusión del gen PML ubicado en el cromosoma 15 con el gen que codifica para el receptor del ácido retinoico presente en el cromosoma 17¹.

El tratamiento de primera línea de la LPA consiste en la administración de ácido transretinoico

(ATRA, Tretinoin[®], cápsulas de 10 mg), un fármaco antineoplásico que produce inducción directa de la diferenciación celular en la médula ósea, inhibición del crecimiento celular y apoptosis. Aunque también se elimina por vía hepática, su principal vía de eliminación (y de sus metabolitos) es la vía renal (60%).

Huang y cols.¹ en 1988 fueron los primeros en demostrar que el ATRA lograba la remisión completa en el 63-96% de los pacientes con LPM, además de controlar las alteraciones de la coagulación, lo que fue posteriormente confirmado por otros grupos¹⁻⁷. Sin embargo, la administración de ATRA tiene importantes efectos adversos. Uno de los más graves es el denominado Síndrome de Ácido Retinoico o Síndrome ATRA (SAR). Se caracteriza por fiebre sostenida, disnea, distress respiratorio, infiltrados intersticiales pulmonares, derrame pleural y/o pericárdico, sobrecarga de volumen, hipotensión y/o insu-

ficiencia renal aguda (IRA). Suele cursar con leucocitosis e infiltración parenquimatosa por células mieloides maduras. En los casos más graves produce disminución de la contractilidad cardíaca y fallo multiorgánico. El distress respiratorio se desarrolla dentro del contexto del síndrome y es la manifestación más grave de todas. El SAR se produce en el 6-26% de los pacientes tratados con ATRA^{1,8,9} y comienza entre los días 2 y 20 del inicio del tratamiento con ácido retinoico (media 7 días). Su evolución varía desde formas tórpidas hasta hiperagudas y puede ser fatal. El diagnóstico y el tratamiento precoz es fundamental para la evolución favorable del síndrome¹. El diagnóstico diferencial debe hacerse sobre todo con la sepsis grave.

El SAR fue descrito por primera vez por Frankel en 1992¹. Posteriormente fue corroborado por De Botton¹⁰, Fenauk¹¹, Tallman¹², y otros. La serie más numerosa es la de De Botton, con 413 casos de LPA. En ella, la incidencia del fracaso renal agudo fue del 39%. También se han descrito casos aislados de fracaso renal agudo en el contexto del SAR⁹.

La afectación renal en el SAR ha sido poco estudiada. Se describe a continuación la prevalencia y características del SAR en una serie de pacientes con LPM tratados con ATRA en nuestro Hospital, haciendo hincapié en los aspectos renales del síndrome.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Entre enero de 2002 y diciembre de 2004 se han diagnosticado 29 pacientes con LPA en el Servicio de Hematología del Hospital Central de Asturias. Todos ellos fueron tratados con ATRA.

El diagnóstico de LPA se realizó por estudio citomorfológico y se comprobó en todos los pacientes mediante la presencia de translocación cromosómica 15;17 y de reordenamiento del gen PML-RAR.

El diagnóstico del SAR se basó en los criterios de Frankel¹, para lo que se requirieron 3 de los siguientes signos en ausencia de otras causas: fiebre, ganancia de peso, infiltrados pulmonares, derrame pleural o pericárdico, hipotensión, insuficiencia hepática y/o insuficiencia renal aguda.

Se definió la insuficiencia renal aguda atribuible al SAR como un aumento de la creatinina sérica de al menos el 20% sobre la que tenía el paciente antes del tratamiento con ATRA en ausencia de otros fármacos nefrotóxicos u otras causas de insuficiencia renal.

El tratamiento con ATRA se inició en las primeras 24-72 horas de realizado el diagnóstico y se administró por vía oral a dosis de 45 mg/m²/día, dividido en 2 tomas. En algunos casos esta cantidad se modificó según la aparición de reacciones adversas al fármaco.

Se analizaron las complicaciones del tratamiento con ATRA en especial el SAR, haciendo énfasis en la afectación renal, valorando todos los factores asociados que pudieran contribuir al deterioro de la función renal, así como la evolución del mismo. Se estudiaron los siguientes parámetros: sexo, edad, dosis de ATRA, hematocrito, hemoglobina, leucocitos, plaquetas y creatinina séricas antes del tratamiento con ATRA, fiebre, derrame pleural y pericárdico, insuficiencia cardíaca, ganancia de peso, tratamiento, complicaciones tumorales y evolución e insuficiencia renal y sus características.

Análisis estadístico

Las variables continuas se analizaron por el test *t* de Student de dos colas, con corrección de Welch cuando las poblaciones tuvieron diferentes desviaciones estándar y las variables categóricas binarias mediante el test chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Los datos se expresan en media \pm DE, excepto cuando se indica lo contrario. Las diferencias se consideraron significativas cuando la probabilidad fue $< 0,05$. Las curvas de supervivencia se calcularon mediante el método de Kaplan y Meyer y las diferencias entre las mismas por el long rank test. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS 10.0.

RESULTADOS

Manifestaciones clínicas del SAR

De los 29 pacientes con LPA, 14 eran varones y 15 mujeres, con una edad media de 48 ± 17 años. Los signos clínicos más comunes al diagnóstico de la LPA fueron palidez cutáneomucosa y hemorragias en piel y mucosas e internas, presentes en el 100% de los pacientes, que estuvieron en relación con el grado de trombopenia y la presencia de coagulación intravascular diseminada. La mortalidad total de los pacientes con LPA tratados con ATRA fue elevada: 11 de los 29 pacientes fallecieron (37,9%).

Catorce de los 29 pacientes tratados con ATRA tuvieron SAR (48,3%) y 15 no (51,7%). Los síntomas más frecuentes del SAR fueron: fiebre (100%), ganancia de peso (100%), derrame pleural (100%), in-

filtrados pulmonares (92,8%), distress respiratorio (85,7%), hipotensión (85,7%), insuficiencia cardíaca (85,7%), insuficiencia renal (71,4%), insuficiencia hepática (78,5%) y derrame pericárdico (21,4%).

Comparación de pacientes con y sin SAR

La tabla I indica las características de los pacientes con y sin SAR. Las diferencias fundamentales entre ambos grupos fueron las siguientes: fiebre (14 vs 9, $p = 0,017$), ganancia de peso (14 vs 0, $p = 0,000$), derrame pleural (14 vs 2, $p = 0,000$), presencia de infiltrados pulmonares (13 vs 1, $p = 0,000$), insuficiencia cardíaca (12 vs 2, $p = 0,000$), distress respiratorio (12 vs 4, $p = 0,003$), presencia de IRA (10 vs 4, $p = 0,02$), necesidad de tratamiento renal sustitutivo (6 vs 0, $p = 0,006$) e hipotensión arterial (12 vs 3, $p = 0,001$). No se encontraron diferencias en la edad, sexo, dosis de ATRA y resto de los parámetros analizados.

El 24,1% de los pacientes de la muestra presentó otros tumores además de LPA a lo largo de la evolución. Los pacientes con SAR tuvieron 2 tumores (1 carcinoma epidermoide cutáneo y un cáncer de páncreas) y los pacientes sin SAR 4 tumores (1 linfoma, 1 de uretra, 1 basocelular de piel y 1 espinocelular de piel). Se produjeron más muertes en los pacientes con SAR (7 vs 4, 50% vs 26,7% respectivamente), pero las diferencias no fueron significativas ($p = 0,2$).

La supervivencia actuarial a los 5 años fue algo inferior al 50% en el grupo con SAR y de más del 70% en el grupo sin SAR (fig. 1A).

Características de la IRA en el SAR

Diez de los 14 pacientes con SAR presentaron IRA (71,4%). Las características principales se resumen en la tabla II. Las más importantes se exponen a continuación. Todos los pacientes tuvieron función renal normal al inicio del tratamiento con ATRA (creatinina sérica media de $0,89 \pm 0,19$ mg/dl). El tiempo medio desde el comienzo del tratamiento con ATRA al diagnóstico de la IRA fue de 12 ± 7 (1-25) días. La duración del fracaso renal fue de 14 ± 5 (1-46) días. El fracaso renal cursó con oliguria e hipotensión en el 90% de los pacientes. La creatinina sérica fue de $4,3 \pm 2,5$ mg/dl (rango: 1,70-9,83). Seis pacientes (60%) precisaron tratamiento renal sustitutivo. El 50% de los pacientes con SAR e IRA fallecieron, la mayoría en el contexto de fallo multiorgánico. De los pacientes que sobrevivieron sólo un paciente continúa en diálisis, el resto recuperó totalmente la función renal.

Se realizó biopsia renal en dos casos. El estudio histológico mostró signos de necrosis cortical, con siluetas glomerulares acelulares, trombos arteriolares, necrosis fibrinoide, túbulos necróticos sin celularidad y rotura de las membranas basales.

Tabla I. Características de los pacientes con o sin SAR

Variable	Pacientes con SAR (n = 14)	Pacientes sin SAR (n = 15)	p
Edad (años)	48 ± 16 (24-75)	47 ± 19 (8-88)	0,8
Sexo varón/mujer	9/5	5/10	0,1
Dosis de ATRA (mg/m ² /día)	82 ± 6 (70-90)	79 ± 12 (50-90)	0,3
Creatinina pre-tratamiento (mg/dL)	0,91 ± 0,15 (0,6-1,1)	0,86 ± 0,23 (0,5-1,33)	0,1
Leucocitos pre-tratamiento/micro L	13.711 ± 24.004 (1.100-90.600)	4.007 ± 6.629 (570-24.770)	0,1
Plaquetas pre-tratamiento/microL	4.648 ± 52.731 (7.000-183.000)	47.800 ± 46.817 (8.000-183.000)	0,9
Hemoglobina pre-tratamiento (g/dL)	9,8 ± 1,9 (6,2-12,9)	9,3 ± 2,4 (3,2-13)	0,5
Hematocrito pre-tratamiento (%)	29 ± 4,2 (20,4-35)	27,4 ± 7,1 (11-37)	0,4
Fiebre	14 (100)	9 (60)	0,017
Ganancia de peso	14 (100)	0 (0)	0,000
Derrame pleural	14 (100)	2 (13)	0,000
Infiltrados pulmonares	13 (92,8)	1 (6)	0,000
Insuficiencia cardíaca	12 (85,7)	2 (13)	0,02
Distress respiratorio	12 (87,5)	4 (26,6)	0,003
Insuficiencia renal aguda	10 (71,4)	4 (26,6)	0,02
Tratamiento sustitutivo renal	6 (42,8)	0 (0)	0,000
Hipotensión	12 (87,5)	3 (20)	0,001
Tumores asociados	2 (14%)	4 (26%)	0,6
Exitus	7 (50%)	4 (26,7%)	0,2

SAR = Síndrome de ácido transretinoico o síndrome ATRA; ATRA = Ácido transretinoico.

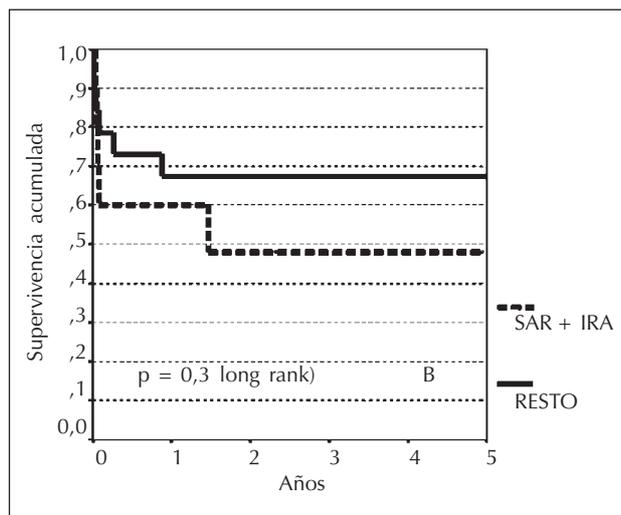
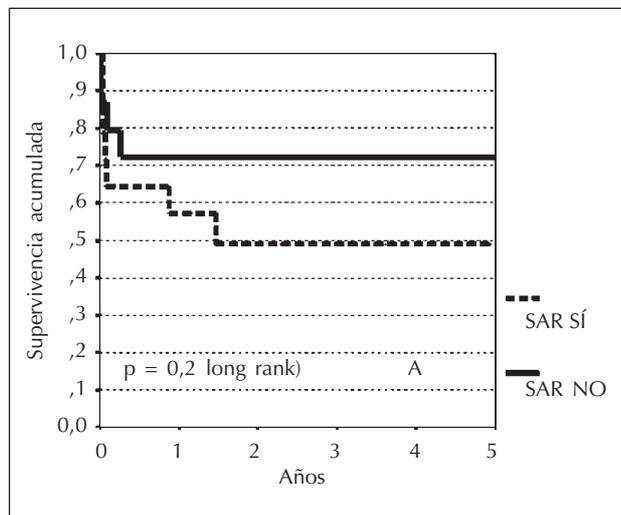


Figura 1. A) Supervivencia actuarial (Kaplan-Meier) de pacientes con y sin SAR; B) Supervivencia actuarial (Kaplan-Meier) de pacientes con SAR e IRA comparados con el resto de la serie.

Los pacientes que desarrollaron SAR e IRA se caracterizaron por presentar casi todos los signos y síntomas del síndrome, es decir, se relacionan con mayor agresividad del proceso, como se puede apreciar en la tabla II. Aparte de esto, no se objetivaron diferencias en el resto de parámetros analizados entre los pacientes con SAR e IRA y el resto de los pacientes tratados con ATRA (datos no mostrados), por lo que no se pueden extraer conclusiones que nos permitan sospechar que enfermos tratados con ATRA que van a desarrollar SAR e IRA.

Cuatro pacientes tratados con ATRA también tuvieron insuficiencia renal, pero no cumplieron los criterios del SAR. Sus causas se atribuyeron a toxi-

Tabla II. Características de la insuficiencia renal en los pacientes con SAR e IRA

Edad (años)	47 ± 16 (24-67)
Sexo (varones/mujeres)	6/4
Insuficiencia renal aguda	10/14 (71,4%)
Dosis de ATRA (mg/m ² /día)	83 ± 5 (80-90)
Inicio de ATRA a IRA(días)	12 ± 7,8 (1-25)
Duración de la IRA (días)	14 ± (1-46)
Creatinina antes del ATRA (mg/dL)	0,89 ± 0,19 (0,5-1,33)
Creatinina (mg/dL)	4,2 ± 2-5 (1,7-9,83)
Oliguria	9/10 (90%)
Tratamiento renal sustitutivo	6/10 (60%)
Exitus	5/10 (50%)
Evolución a diálisis crónica	1/6 (16,6%)
Fiebre	10/10 (100%)
Ganancia de peso	10/10 (100%)
Hipotensión	9/10 (90%)
Derrames pleurales	10/10 (100%)
Insuficiencia cardíaca	9/10 (90%)
Infiltrados pulmonares	9/10 (90%)
Insuficiencia hepática	7/10 (70%)

SAR = Síndrome de ácido transretinoico o síndrome ATRA; IRA = insuficiencia renal aguda; ATRA = Ácido transretinoico.

cidad por fármacos (incluido el ATRA) y a hipovolemia.

La supervivencia actuarial a los 5 años fue también algo inferior al 50% en el grupo con SAR y de más del 70% en el grupo sin SAR (fig. 1B).

DISCUSIÓN

El SAR fue descrito, por primera vez por Frankel en 1992¹, quien estableció los criterios clínicos de este síndrome. Es una complicación del tratamiento de la LPA con ATRA y se caracteriza por un aumento de la permeabilidad capilar, lo que produce fiebre, hipotensión y extravasación de líquido, que parece estar en relación con un incremento en la secreción de interleucinas vaso-activas, que incluyen la IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral. Los tres mecanismos fisiopatológicos básicos descritos son: respuesta inflamatoria sistémica, daño endotelial con síndrome de fuga capilar y obstrucción de la microcirculación que produce infiltración tisular¹³⁻¹⁶. Estos mecanismos son desencadenados por el efecto del ATRA sobre la diferenciación de promielocitos durante la cual hay síntesis y liberación de interleucinas, proteasas de serina y expresión de moléculas de adhesión endotelial y se manifiestan histopatológicamente con infiltración de promielocitos en diversos órganos, especialmente en riñón, hígado y pulmón donde produce edema pulmonar, hemorragia y exudados fibrinosos intraalveolares. Aunque el ATRA también se utiliza en el tratamien-

to de otros procesos, como síndromes mielodisplásicos, metástasis de cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumores neurales y cáncer de próstata^{3,4,8}, el SAR solo se ha descrito en el tratamiento de la LPA, debido al efecto selectivo del ATRA a nivel de los promielocitos y no de otras estirpes celulares.

El diagnóstico de esta entidad es esencialmente clínico^{1,2,15-20}, y en algunos casos puede ser difícil de diferenciar de la enfermedad de base o de sus complicaciones sépticas^{21,22}. La frecuencia del SAR oscila entre un 6 y un 26% de las LPA tratadas con ATRA, aunque se han observado variaciones regionales^{1,10}. En nuestra serie fue más elevada, casi del 50%. También fue más elevado el porcentaje de pacientes que necesitaron tratamiento renal sustitutivo (20,7 % vs 3-5%) y la mortalidad (37,9% vs 5-30%). Estos elevados porcentajes observados en nuestros enfermos pueden ser debidos a una mayor gravedad del cuadro o a un diagnóstico y tratamiento más tardío, ya que en las series publicadas el SAR comienza con una media de 7 días después de iniciado el tratamiento con ATRA (2-35 días)^{10,12} y en nuestra serie fue de 14 días (rango: 1-25).

La afectación renal en el SAR puede ser causada por varios mecanismos, aunque muchas veces la causa es multifactorial: hipotensión inducida por daño endotelial con síndrome de fuga capilar y obstrucción de la microcirculación, infiltración tisular por linfocitos maduros que escapan de la médula y capilaritis por sobreexpresión de integrinas (moléculas de adhesión celular). La lesión renal más frecuente es la necrosis tubular⁹ y la infiltración renal por linfocitos. También se ha descrito algún caso de nefritis tubulointersticial granulomatosa²³. La necrosis cortical es muy rara, pero en las 2 biopsias renales practicadas en nuestra muestra se observaron signos de necrosis cortical, con siluetas glomerulares acelulares, trombos arteriolares, necrosis fibrinoide, túbulos necróticos sin celularidad y rotura de membranas basales, probablemente en relación con la severidad del cuadro clínico y de las profundas alteraciones de la coagulación.

La incidencia de IRA en nuestros pacientes con SAR fue muy elevada y grave. Esto puede ser debido también a la severidad del cuadro y al retraso en el diagnóstico y tratamiento del SAR. Estos hechos pueden explicar la alta tasa de exitus en este grupo.

El hecho que en los pacientes que tienen SAR + IRA se den casi todos los síntomas y signos del SAR, sugiere que en ellos hay que extremar las medidas de prevención de la IRA, ya que el pronóstico del SAR es peor cuando se acompaña de IRA.

La eficacia de la terapia específica es controvertida. Se sugiere que puede ser beneficioso el tratamiento con corticoterapia (dexametasona a dosis

altas) y la supresión de la administración de ATRA. Los corticoides ejercerían su acción por su conocido mecanismo inmunomodulador^{25,26}. En nuestra serie, los esteroides sólo se administraron en el 42,8% de los pacientes, lo que quizá pudo contribuir a la alta mortalidad y severidad observada. Además, suelen ser necesarias medidas de soporte en Unidades de Cuidados Intensivos y frecuentemente hemodiálisis. Una correcta hidratación y evitar el uso de otros fármacos nefrotóxicos pueden ayudar a evitar el daño renal.

En conclusión, el SAR es muy frecuente en los pacientes con LPA tratados con ATRA, suele ser grave y puede tener una alta tasa de mortalidad. Una gran proporción de pacientes cursan con insuficiencia renal aguda que precisa con frecuencia de tratamiento renal sustitutivo. El sustrato histológico de la insuficiencia renal puede ser una necrosis cortical irreversible. Por todos estos motivos, el diagnóstico y tratamiento correcto permite extremar las medidas de prevención e iniciar precozmente las medidas terapéuticas pertinentes, lo que probablemente contribuya a mejorar el pronóstico de esta importante complicación de los pacientes con leucemia tratados con ácido transretinoico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frankel SR, Eardley A, Lauwer G y cols.: The «retinoid acid syndrome» in acute promyelocytic leukemia. *Ann Int Med* 117: 292-6, 1992.
2. Tallman M, Ardersen JW, Schiffer C y cols.: All trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 337: 1021-9, 1997.
3. Gregnan F, Fagioli M, Alcalay M y cols.: Acute promyelocytic leukemia: from genetics to treatment. *Blood* 83: 10-25, 1994.
4. Fenax P, Chomienne C, Degos L: Treatment of acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 14: 153-74, 2001.
5. Ohno R, Naoe T, Hirano M y cols.: Treatment of myelodysplastic syndromes with all-trans retinoic acid. *Blood* 81: 1152, 1993.
6. Huang M, Yu-Chen Y, Shu-Rong C y cols.: Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic. *Blood* 72 (2): 567-72, 1988.
7. De Granf N, Riesinger P, Reinhard H: Retinoids in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Klin Padiat* 207: 43-7, 1995.
8. Treat J, Friedland D, Luginbuhl W y cols.: Phase II trial of all-trans retinoic acid in metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Invest* 14: 415, 1996.
9. Flombaum CD, Isaacs M, Reich L y cols.: Acute renal failure associated with the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia. *Am J Kidney Dis* 27: 134, 1996.
10. De Botton S, Dombret H, Sanz M y cols.: 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* 92: 2712, 1998.
11. Fenauk P, Degos L: Treatment of acute promyelocytic leukemia. *Baill Clin Haematol* 9: 107-28, 1996.

A. SASTRE y cols.

12. Tallman M, Ardensen JW, Schiffer C y cols.: Clinical description of 44 patient with caute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood* 90: 90-5, 2000.
13. Larson RS, Tallman MS: Retinoic acid syndrome: manifestations, pathogenesis, and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 16: 453-61, 2003.
14. Park CJ, Bae YD, Choi JY y cols.: Sweet's syndrome during the treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid. *Korean J Intern Med* 16: 218, 2001.
15. Martín M, Cisneros E, Slano F y cols.: The retinoic acid syndrome, a complication of promyelocytic leukemia therapy. *An Med Intern* 18 (4): 195-200, 2001.
16. Jung JI, Choi JE, Hahn ST y cols.: Radiologic Features of All-Trans-Retinoic Acid Syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 178: 475, 2002.
17. Hickstein DD, Hickey MJ, Collins SJ: Transcriptional regulation of the leukocyte adherence protein beta subunit during human myeloid cell differentiation. *J Biol Chem* 263: 13863, 1988.
18. Sanz MA, Martín G, Díaz-Mediavilla J y cols.: All- trans- Retinoic Acid in Acute Promyelocytic Leukemia. *N Engl J Med* 338: 393-394, 1998.
19. Sanz MA, Martín G, Rayón C y cols.: A Modified AIDA Protocol With Anthracycline-Based Consolidation Results in High Antileukemic Efficacy and Reduced Toxicity in Newly Diagnosed PML/RARalpha —Positive Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood* 94: 3015-3021, 1999.
20. Letendre L, Levitt R, Pierre RV y cols.: Myelodysplastic syndrome treatment with danazol and cis-retinoic acid. *Am J Hematol* 48: 233, 1995.
21. Camacho LH, Soignet SL, Chanel S y cols.: Leukocytosis and the retinoic acid syndrome in patients with acute promyelocytic leukaemia treated with arsenic trioxide. *J Clin Oncol* 18: 2620, 2000.
22. Vahdat L, Maslak P, Miller WH Jr y cols.: Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukaemia: Impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PMN/RAR-alpha isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood* 84: 3843, 1994.
23. Tomita N, Kanamori H, Fujita H y cols.: Granulomatous tubulointerstitial nephritis induced by all-trans retinoic acid. *Anticancer Drugs* 12: 677-80, 2001.
24. Cox NH, O'Brien HA: Sweet's syndrome associated with trans-retinoic acid treatment in acute promyelocytic leukemia. *Clin Exp Dermatol* 19: 51, 1994.
25. Gordon M, Jakubowski A, Frankel S y cols.: Neutrophil (PMN) function in patients with acute promyelocytic leukemia (APL) treated with all-trans retinoic acid (ATRA) (abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 10: A761, 1991.
26. Margolin KA, Rayner AA, Hawkins MJ y cols.: Interleukin-2 and lymphokine-activated killer cell therapy of solid tumors: analysis of toxicity and management guidelines. *J Clin Oncol* 7: 486, 1989.