

## Insuficiência renal aguda em paciente tratada com ATRA e anfotericina B: relato de caso

Acute renal failure in patient treated with ATRA and amphotericin B: case report

### Autores

Gelcimar Moresco<sup>1</sup>

Flávia Martinello<sup>2</sup>

Liliete Canes Souza<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

<sup>2</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP); UFSC.

<sup>3</sup> Instituto do Coração da USP; UFSC.

Data de submissão: 22/6/2010

Data de aprovação: 29/3/2011

### Correspondência para:

Liliete Canes Souza  
Centro de Ciências da Saúde do Departamento de Análises Clínicas da Universidade Federal de Santa Catarina  
Bloco JK, sala 5  
Florianópolis – SC – Brasil  
CEP: 88040-970

O referido estudo foi realizado na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

### RESUMO

O presente relato apresenta o caso clínico de uma paciente com leucemia promielocítica aguda tratada com ácido todo-transretinoico (ATRA), que apresentou suspeita de síndrome do ácido transretinoico (síndrome de ATRA). Com a ocorrência de leucopenia febril inespecífica, foram associados ao tratamento antimicrobianos e antifúngicos. A diminuição da função renal, observada inicialmente, contribuiu para a suspeita de síndrome de ATRA, que foi agravada pelos antifúngicos. Assim, o uso de ATRA foi suspenso, mas somente 8 dias depois foi caracterizada pneumonia e descartada a hipótese de síndrome de ATRA. Nesse contexto, foi discutida a nefrotoxicidade do ATRA e a potencialização desse efeito adverso pelo uso de antifúngicos nefrotóxicos, em particular da anfotericina B, assim como a importância do diagnóstico diferencial entre síndrome de ATRA e doença infecciosa.

**Palavras-chave:** tretinoína, anfotericina B, insuficiência renal, insuficiência renal aguda.

### ABSTRACT

This is a report of the case of a patient with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid (ATRA), who had suspected all-trans retinoic acid syndrome (ATRA syndrome). The nonspecific febrile leukopenia observed justified the association with antimicrobial and antifungal therapy. Signs and symptoms contributed to the suspicion of ATRA syndrome, and renal function was impaired by the combination with antifungal agents. The decrease in renal function observed initially contributed to the suspicion of ATRA syndrome and was aggravated by antifungals. Thus, the use of ATRA was discontinued. Eight days after the pneumonia characterization, the possibility of ATRA syndrome was dismissed. In this context, ATRA's nephrotoxicity and the synergic adverse effect by the use of nephrotoxic antifungal agents were discussed, particularly amphotericin B, as well as the importance of differential diagnosis between ATRA syndrome and infectious diseases.

**Keywords:** tretinoin, amphotericin B. ATRA syndrome, acute renal failure.

### INTRODUÇÃO

A leucemia promielocítica aguda (LPA) com translocação t (15;17) corresponde a cerca de 20 a 25% das leucemias mieloides agudas nos países latino-americanos.<sup>1</sup> A LPA é tratada com um fármaco específico, o ácido todo-transretinoico (ATRA), que induz diretamente a diferenciação celular na medula óssea, inibindo o crescimento das células leucêmicas e facilitando a pró-apoptose celular.<sup>1,2</sup> O tratamento com o ATRA aumenta a remissão completa e a sobrevida livre de doença em cerca de 90 e 80% dos pacientes, respectivamente.<sup>3,4</sup>

Embora o ATRA seja bem tolerado, 5 a 20% dos pacientes sofrem efeitos adversos graves como, por exemplo, os que constituem o quadro conhecido como síndrome do ácido retinoico (síndrome de ATRA).<sup>1</sup> O diagnóstico dessa síndrome é substancialmente clínico e baseia-se na presença de pelo menos quatro dos seguintes sintomas descritos por Frankel *et al.*:<sup>5</sup> febre, insuficiência respiratória, infiltrados pulmonares, hipotensão, derrame pleural, ganho de peso inexplicado, hepatomegalia e insuficiência renal aguda.<sup>5,6</sup> Nesse sentido, a síndrome de ATRA pode ser confundida

com complicações comuns à LPA, particularmente sepse e pneumonia.<sup>7</sup>

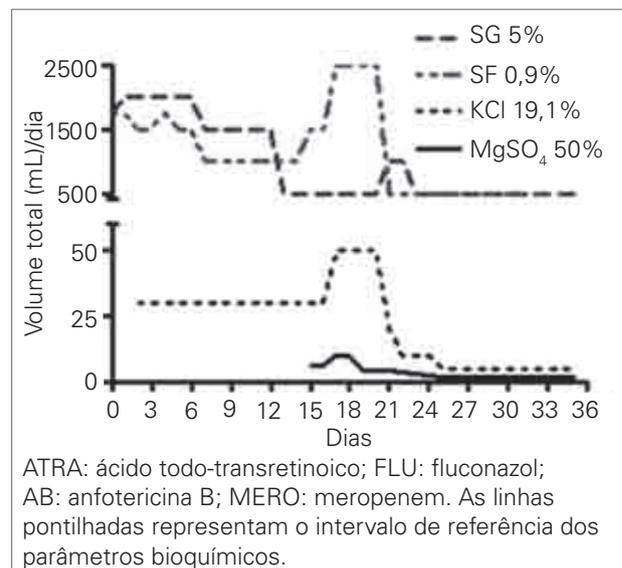
Além disso, a ocorrência de efeitos adversos isolados do ATRA também é relatada na literatura como, por exemplo, a lesão renal, uma vez que sua principal via de depuração é o rim.<sup>8,9</sup> Essa lesão pode ser agravada quando o paciente já tem histórico de doença renal<sup>10</sup> ou na ocorrência de toxicidade da farmacoterapia associada ao ATRA.<sup>9,11</sup>

A terapia empírica antimicrobiana é prática comum entre pacientes imunodeprimidos e com neutropenia febril, visto que infecções são comuns a estes.<sup>12</sup> Assim, pacientes com LPA em tratamento com ATRA podem necessitar de terapia antifúngica.<sup>13-15</sup> A anfotericina B (AB), desde sua descoberta em 1955,<sup>16,17</sup> permanece o antimicrobiano de escolha para essa prática assim como para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas confirmadas.<sup>16,18</sup> Todavia, a AB está associada com efeitos adversos crônicos e agudos, especialmente a nefrotoxicidade que pode refletir em dano renal e distúrbio eletrolítico (hipocalcemia e hipomagnesemia). A nefrotoxicidade é frequente, grave e está relacionada ao aumento do risco de morte principalmente quando o tratamento com AB for associado a outros fármacos nefrotóxicos.<sup>18-20</sup>

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino com 47 anos e com superfície corporal de 1,8 m<sup>2</sup> (68,8 kg, 1,71 m) ingressou no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) com diagnóstico de LPA com translocação t (15;17), apresentando-se febril (38,6°C), com palidez, astenia, dor de cabeça e sangramento retal. A análise do sangue periférico mostrou trombocitopenia (63.000/mm<sup>3</sup>), blastos circulantes, neutropenia (94/mm<sup>3</sup>) e eritograma com parâmetros diminuídos (hemácias: 2,63 milhões/mm<sup>3</sup>; hemoglobina: 7,6 g/dL; hematócrito: 22,8%), caracterizando os quadros de neutropenia febril e anemia. Os exames de hemocultura e urocultura foram negativos, e o foco infeccioso não foi determinado. Para o quadro de neutropenia febril foi administrado dipirona 500 mg por via oral (VO) e cefepima 2 g por via endovenosa (EV), a cada 8 horas, como terapia empírica, pois o agente infeccioso não havia sido isolado. Concomitantemente, foi iniciada terapia citostática com citarabina 370 mg/m<sup>2</sup>/dia EV por 7 dias, mitoxantrona 20 mg/m<sup>2</sup>/dia EV por 3 dias e ATRA 40 mg/m<sup>2</sup>/dia VO de forma contínua. No 3º dia, a paciente evoluiu com neutropenia febril e pancitopenia. No 7º dia, nova hemocultura e urocultura foram realizadas, as quais permaneceram negativas. Também nesse dia, a paciente apresentou, no exame clínico, úlcera de mucosa

oral e lesões brancas destacáveis em orofaringe, características de candidíase, sendo introduzido o antifúngico fluconazol 200 mg/dia VO. A paciente continuou apresentando picos febris (37,5 a 38,1°C) e o fluconazol foi substituído por AB 30 mg/dia EV (6 horas de infusão) no 13º dia. Ainda nesse dia o exame de urina mostrou numerosas hemácias (55.000/mL), com vestígios de hemoglobina e proteína (aproximadamente 30 e 50 mg/dL, respectivamente, usando teste semiquantitativo), caracterizando o comprometimento renal. No 14º dia, a paciente apresentou astenia intensa e hepatomegalia. O tratamento com ATRA permaneceu até o 16º dia quando a paciente apresentou dispneia, que foi relacionada à infusão de AB. Além disso, sinais de congestão pulmonar (dispneia, broncoespasmo e insuficiência respiratória), hepatomegalia e oligúria, somados ao ganho de 4 kg de peso corpóreo contribuíram para a suspeita de síndrome de ATRA. Neste momento, a administração de ATRA foi suspensa e a terapia com dexametasona 10 mg EV a cada 12 horas foi aplicada com intuito de impedir a evolução da síndrome. O tratamento com o corticoide foi mantido por 14 dias. A paciente evoluiu com dispneia, broncoespasmos e picos febris (37,2 a 38,4°C). No 17º dia, o antibiótico cefepima foi substituído pelo meropenem 1 g EV a cada 8 horas, mantendo a terapia empírica. Foram observados episódios de diarreia no 10º dia e entre o 15º e 18º dias, que podem ter sido decorrentes da quimioterapia ou cefepima. Apesar da terapia de reposição hidroeletrólítica ter sido introduzida desde o início do tratamento (Figura 1), os valores de potássio continuaram diminuindo (Figura 2). No 19º dia a paciente foi transferida para a Unidade de Tratamento



**Figura 1.** Terapia de reposição hidroeletrólítica com solução fisiológica (0,9%), solução fisiológica glicosada (5%), cloreto de potássio (19,1%, ampola de 10 mL) e sulfato de magnésio (50%, ampola de 2 mL).

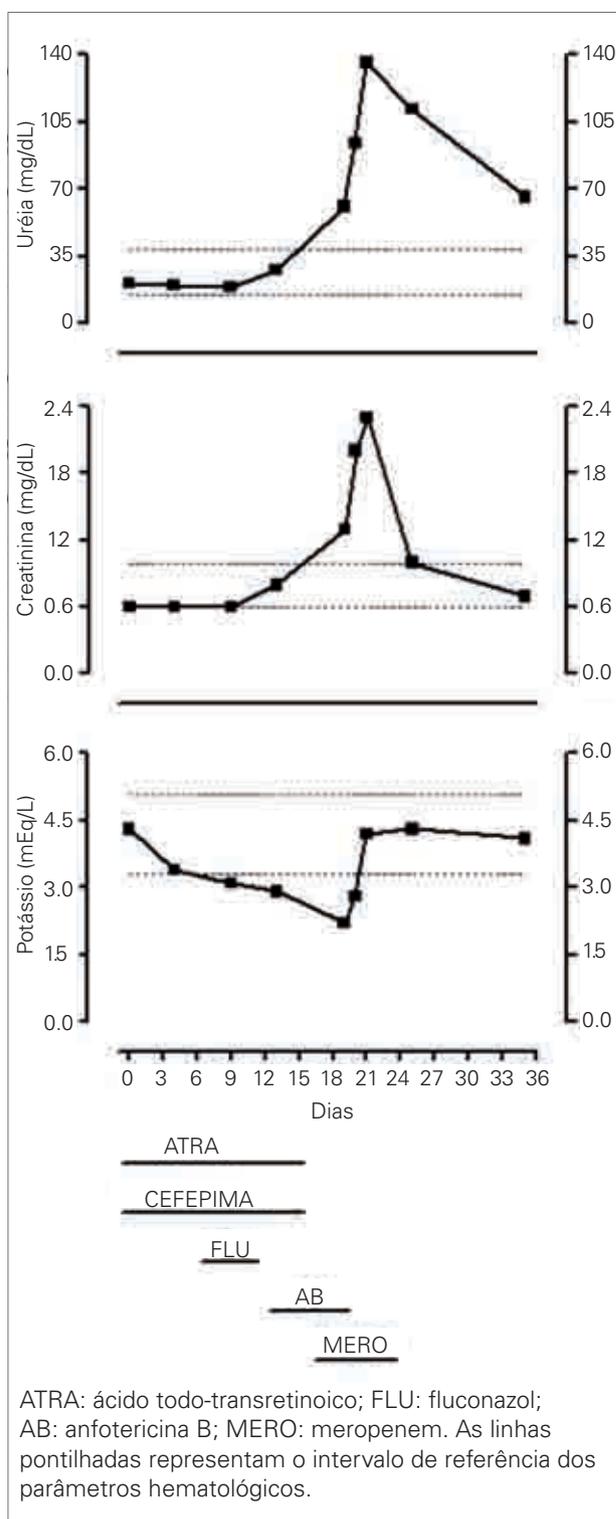
Intensivo (UTI) apresentando insuficiência respiratória por hemorragia pulmonar, oligúria e hipocalcemia intensa. Entre o 17º e 21º dias, foram observadas diminuição da diurese (o débito urinário não foi registrado no prontuário) e elevação de ureia e creatinina (Figura 2), indicando aumento do comprometimento renal, o que levou à suspensão da terapia com AB no 21º dia. Nesse período, a paciente manteve-se febril (38 a 38,4°C), com sangramento oral e uretral e taquicardia. O hemograma demonstrou leucopenia, plaquetopenia e anemia (Figura 3). No 22º dia, suspeitou-se de pneumonia e, como a febre (38,3 °C) permaneceu, a terapia com meropenem foi mantida. No 24º dia, a hemocultura (colhida no 16º dia) foi positiva para *Klebsiella pneumoniae*. A paciente ficou internada por mais 14 dias para recuperação, respondeu bem ao tratamento apresentando melhora clínica pulmonar, renal e da mucosite oral, manteve-se afebril depois do 28º dia e recebeu alta da UTI no 32º dia. Um novo ciclo de terapia citostática foi iniciado no 37º dia com metotrexato 7,5 mg/m<sup>2</sup>/dia EV e ATRA 20 mg/m<sup>2</sup>/dia VO. No hemograma, o leucograma apresentou remissão celular, o quadro de anemia melhorou e o número de plaquetas normalizou. A paciente recebeu alta no 39º dia e foi orientada a manter a terapia com ATRA 20 mg/m<sup>2</sup>/dia VO.

A divulgação desse caso foi aprovada pelo Comitê de Ética em Seres Humanos da instituição.

## DISCUSSÃO

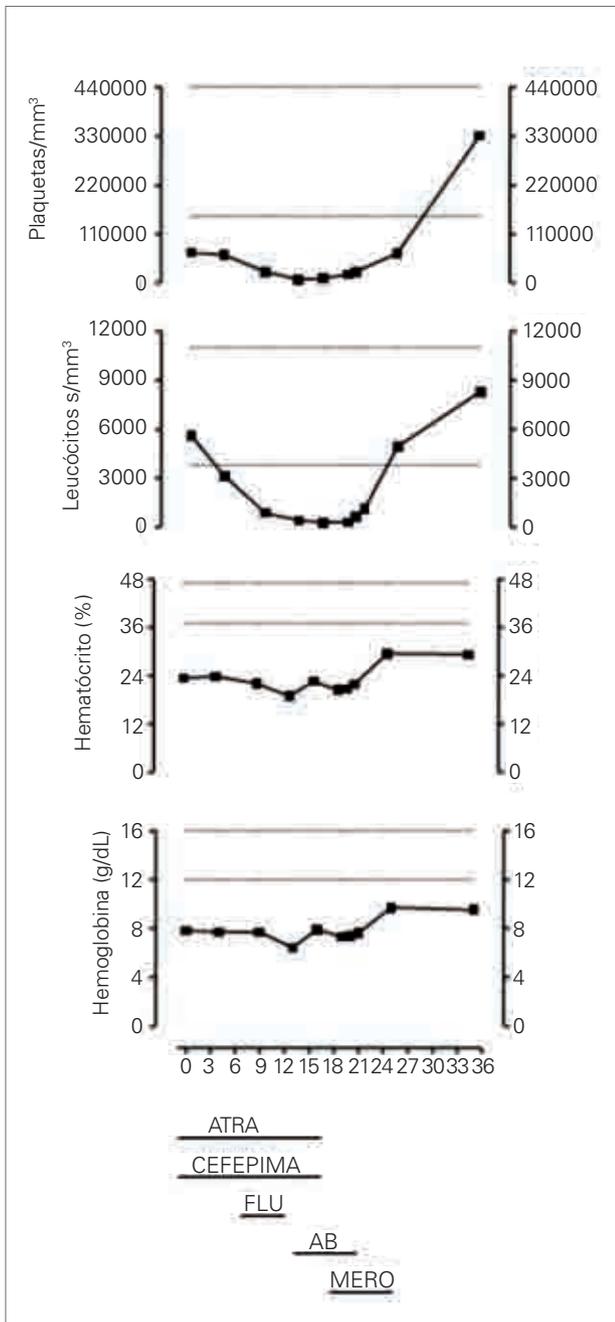
A síndrome de ATRA é responsável por mortalidade superior a 2% entre os pacientes que fazem uso de ATRA.<sup>21</sup> A dose de ATRA prescrita para a paciente foi anormalmente recomendada para portadores de LPA.<sup>9-11,13</sup> Contudo, os sintomas apresentados pela paciente, juntamente dos exames de cultura negativos e hemoglobinúria no exame de urina, levantaram a suspeita de síndrome de ATRA. O ATRA foi imediatamente suspenso e a terapêutica com corticoide introduzida. Esse procedimento está de acordo com Jácomo *et al.*,<sup>1</sup> que relatam a necessidade de rápida identificação dos sintomas e o início precoce do tratamento, pois a síndrome de ATRA leva à diminuição da sobrevida. Segundo esses autores, além da interrupção temporária do ATRA, a dexametasona deve ser administrada na dose de 10 mg a cada 12 horas, por pelo menos 3 a 4 dias ou até resolução dos sintomas.

A terapia com ATRA ou sua associação com fluconazol (dose cumulativa de 1.200 mg) acarretou em comprometimento da função renal (hipocalcemia, oligúria, proteinúria e hemoglobinúria). Sastre *et al.*,<sup>9</sup> observaram que, dentre 14 pacientes tratados com



**Figura 2.** Evolução dos parâmetros laboratoriais bioquímicos de paciente com suspeita de síndrome de ATRA.

ATRA e que desenvolveram síndrome de ATRA, 6 apresentaram quadro de insuficiência renal aguda e necessitaram de terapia de reposição hidroeletrólítica. Além disso, também relataram que o envolvimento renal em pacientes com síndrome de ATRA é pouco citado na literatura. Outro estudo com 732 pacientes



**Figura 3.** Evolução dos parâmetros laboratoriais hematológicos de paciente com suspeita de síndrome de ATRA.

com LPA tratados com ATRA demonstrou que 10 pacientes foram a óbito pelo desencadeamento da síndrome de ATRA e que o dano renal esteve envolvido em todas as mortes.<sup>6</sup>

A função renal da paciente foi agravada pela administração de 240 mg de AB (dose cumulativa), que pode ser observada pelo rápido aumento de creatinina e ureia, além da diminuição de potássio sérico, apesar da corticoterapia e da manutenção hidroeletrolítica. Entre os fármacos conhecidos por causarem danos renais, incluem-se os antibióticos

e anti-inflamatórios não esteroidais e, entre os mais importantes agentes causais de necrose tubular aguda, estão os aminoglicosídeos, agentes de contraste radiológicos, ciclosporina e AB.<sup>22</sup> É importante relatar que as monoterapias com cefepima e meropenem, administradas à paciente são tão efetivas quanto a terapia combinada para o tratamento de paciente com neutropenia febril e apresentam a vantagem de possibilitar a associação a outros fármacos nefrotóxicos.<sup>23,24</sup> Por isso, naquele momento não foi considerada a possibilidade de nefrotoxicidade pela associação de ATRA e cefepima (dose cumulativa de 32 g). Aliás, não foram encontrados relatos na literatura de interação entre cefepima e ATRA, o que não descarta a possibilidade de potencialização da nefrotoxicidade como resultado dessa interação. Por conseguinte, o agravamento da função renal foi atribuído a AB.

ATRA é derivado da vitamina A e metabolizado através do fígado via enzima citocromo P-450 nos metabólitos 4-oxo ATRA, oxo 13-cis ácido retinoico e outros isômeros que são excretados como glicuronídeo na bile e, principalmente, pelo rim.<sup>25</sup> Os derivados triazólicos, como fluconazol, inibem o catabolismo do ATRA via citocromo P-450, o que pode levar ao aumento na concentração plasmática de ATRA.<sup>11,25,26</sup> Assim, essa associação pode ter apenas propiciado as alterações renais que foram agravadas com administração de AB.

A AB, assim como o ATRA, também tem o rim como via principal de excreção.<sup>27</sup> A nefrotoxicidade é o efeito adverso mais comum da AB e é agravada quando já existe algum comprometimento renal. Sendo os principais mecanismos nefrotóxicos observados os aumentos da resistência da arteríola aferente e/ou da permeabilidade tubular. O aumento da resistência da arteríola aferente diminui o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular, sendo provavelmente a explicação para o aumento da concentração da creatinina plasmática. A maior permeabilidade da membrana luminal tubular aos cátions  $K^+$  e  $H^+$  resulta da formação de poros intramembranosos após ligação de AB ao colesterol da membrana, facilitando a perda de  $K^+$  através da urina e a diminuição do  $K^+$  plasmático.<sup>16,18,28,29</sup> A paciente apresentou diminuição do fluxo sanguíneo renal, que culminou em oligúria, elevação da creatinina e diminuição do potássio séricos durante a administração de ATRA e AB. Embora a terapia com AB ocasione hiponatremia e hipomagnesemia, os valores séricos de sódio e do magnésio da paciente se mantiveram dentro dos limites de referência desde a internação até a alta

hospitalar, provavelmente devido à terapia hidroeletrólítica. Outro mecanismo relacionado ao dano renal comum ao ATRA e à AB é a lesão endotelial induzida pela hipotensão.<sup>7,9</sup>

Acredita-se que o dano renal induzido isoladamente pelo ATRA também esteve presente durante o tratamento da paciente, independentemente da ocorrência da síndrome de ATRA e embora seja pouco relatado na literatura. Outros autores relataram necrose tubular ou cortical aguda como consequência do uso de ATRA;<sup>7,11</sup> assim, em pacientes com disfunção hepática e renal, sua administração não é recomendada.<sup>10</sup>

Nesse sentido, a toxicidade renal observada não foi consequência somente da terapia com AB. Provavelmente ATRA e/ou ATRA associado à cefepima ou ao fluconazol deixaram a função renal comprometida e mais suscetível aos danos de AB. Ou, ainda, foram os responsáveis pelo desencadeamento da toxicidade renal que foi mantida por AB.

No contexto da suspeita de síndrome de ATRA, o tratamento com ATRA foi suspenso (16º dia), mas a investigação microbiológica foi mantida. Oito dias após a interrupção do ATRA, o quadro clínico suspeito de síndrome de ATRA ainda não havia melhorado e houve o crescimento de *Klebsiella pneumoniae* na hemocultura, descartando síndrome de ATRA no 24º dia.

Tal identificação justificou a febre sem foco aparente e o comprometimento pulmonar, corroborando o diagnóstico de pneumonia.

Esse resultado afastou o diagnóstico inicial de síndrome de ATRA. A apresentação clínica de síndrome de ATRA e pneumonia se assemelham,<sup>8</sup> sendo importante ampla cobertura antibiótica. Serna *et al.*<sup>6</sup> sugeriram ser fundamental descartar a possibilidade de processos infecciosos para a confirmação da síndrome de ATRA.

Contudo, a suspeita de síndrome de ATRA se manteve, pois o agente infeccioso não foi isolado. Além disso, exames de imagem poderiam ter auxiliado no diagnóstico diferencial de pneumonia, entretanto não foram realizados.

Em conclusão, a função renal dos pacientes tratados com ATRA deve ser monitorada clínica e laboratorialmente, principalmente quando o tratamento é associado com outros fármacos nefrotóxicos, como os antifúngicos, particularmente AB. Isso porque, de forma semelhante ao dano renal observado no presente caso clínico, Sastre *et al.*<sup>9</sup> também relataram insuficiência renal em pacientes tratados com ATRA e sem síndrome de ATRA.

## REFERÊNCIAS

1. Jácomo RH, Figueiredo-Pontes LL, Rego EM. Do paradigma molecular ao impacto no prognóstico: uma visão da leucemia promielocítica aguda. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54:82-9.
2. Santos FL, Dore AI, Lima, ASG *et al.* Características hematológicas e perfil de expressão de antígenos mielóides de pacientes com leucemia promielocítica aguda. Análise de fatores prognósticos para o desenvolvimento da síndrome do ácido retinóico. *Rev Assoc Med Bras* 2004; 50:286-92.
3. Tallman MS, Altman JK. Curative strategies in acute promyelocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 391-9.
4. Wang Z-Y, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood* 2008;111:2505-15.
5. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G *et al.* The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1992; 117:292-6.
6. Serna J, Montesinos P, Vellenga E *et al.* Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood* 2008; 111:3395-402.
7. Larson RS, Tallman MS. Retinoic acid syndrome: manifestations, pathogenesis, and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16:453-61.
8. Pinheiro RE, Pelloso LAF, Yamamoto M *et al.* Síndrome ATRA: experiência de 10 anos. *Rev Bras Canc* 2003; 49:27-31.
9. Sastre A, Gago E, Baños M *et al.* Acute renal failure in the transretinoic acid syndrome. *Nefrología* 2007; 27:184-90.
10. Yamane A, Tsukamoto N, Saitoh T *et al.* Successful treatment by all-trans retinoic acid in a patient with acute promyelocytic leukemia complicated by liver cirrhosis and polycystic kidney. *Intern Med* 2009; 48:1691-4.
11. Yarali N, Tavail B, Kara A *et al.* Acute renal failure during ATRA treatment. *Pediatr Hematol Oncol* 2008; 25:115-8.
12. Alonso S, Arribi A, Vergas J *et al.* Estudio piloto de utilización de antifúngicos sistémicos en el Hospital Clínico San Carlos. Propuesta de un método de estudio. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22:127-34.
13. Girmenia C, Lo Coco F, Breccia M *et al.* Infectious complications in patients with acute promyelocytic leukaemia treated with the AIDA regimen. *Leukemia* 2003; 17:925-30.
14. Savoie ML, Nevil TJ, Song KW *et al.* Shifting to outpatient management of acute myeloid leukemia: a prospective experience. *Ann Oncol* 2006; 17: 763-8.
15. Hahn-Ast C, Glasmacher A, Mückter S *et al.* Overall survival and fungal infection-related mortality in patients with invasive fungal infection and neutropenia after myelosuppressive chemotherapy in a tertiary care centre from 1995 to 2006. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:761-8.
16. Filippin FB, Souza LC. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. *Rev Bras Cienc Farm* 2006; 42:167-97.

17. Catalán M, Montejo JC. Antifúngicos sistémicos farmacodinamia y farmacocinética. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23:39-49.
18. Laniado-Laborín R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol* 2009; 26:223-7.
19. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:37-41.
20. Mohan S, Ahmed S, Alimohammadi B *et al*. Proteinuria lowers the risk of amphotericin B-associated hypokalemia. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:690-3.
21. Patatanian E, Thompson DF. Retinoic acid syndrome: a review. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33:331-8.
22. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician* 2008; 78:743-50.
23. Yahav D, Paul M, Fraser AB *et al*. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:338-48.
24. Pereira CAP, Petrilli AS, Carlesse FA *et al*. Cefepime monotherapy is as effective as ceftriaxone plus amikacin in pediatric patients with cancer and high-risk febrile neutropenia in a randomized comparison. *J Microbiol Immunol Infect* 2009; 42:141-7.
25. Thatcher JE, Isoherranen N. The role of CYP26 enzymes in retinoic acid clearance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5:875-86.
26. Vanier KL, Mattiussi A, Johnston DL. Interaction of all-trans retinoic acid with fluconazole in acute promyelocytic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:403-4.
27. Martinez R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. *J Bras Pneumologia* 2006; 32:449-60.
28. Berdichevski RH, Luis LB, Crestana L *et al*. Amphotericin B-related nephrotoxicity in low-risk patients. *Braz J Infect Dis* 2006; 10:94-9.
29. Zietse R, Zoutendijk R, Hoorn EJ. Fluid, electrolyte and acid-base disorders associated with antibiotic therapy. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5:193-202.