

Reporte de seis casos de úlceras genitales durante la inducción en leucemia aguda promielocítica con ácido *all-trans*retinoico y revisión bibliográfica

Recibido: 13/10/2015 Aceptado: 24/03/2016

Inés Roccia Rossi¹, María Laura Yantorno¹, María Fernanda Ferrer¹,
Karina Aguilera–Constanzo¹, María Eugenia Groba²,
Mauricio Contte³, Amadeo Esposto¹.

Resumen El ácido *all-trans*retinoico (ATRA) es uno de los mayores avances en el tratamiento de las leucemias promielocíticas agudas (LPA). Con el uso asociado de quimioterapia y corticoides hacen de ésta leucemia la de mejor pronóstico hematológico con altas tasas de curación. El ATRA es generalmente bien tolerado pero puede presentar efectos adversos sistémicos, englobados dentro del denominado síndrome ATRA (SATRA), o efectos directos gastrointestinales y mucocutáneos tales como las úlceras escrotales, transitorias y de buena respuesta clínica, tratándose de una entidad diferente al SATRA con presencia de vasculitis en el estudio anatomopatológico. En la revisión que realizáramos, hemos detectado 44 casos reportados en la literatura a los que hemos agregado, en el siguiente documento, seis pacientes evaluados en nuestra institución con úlceras genitales asociadas al uso de ATRA, cuatro de ellos con presencia de vasculitis como lesión histológica y un paciente con diagnóstico de síndrome Sweet.

Palabras clave: Lesiones genitales, úlceras escrotales, úlceras genitales, ATRA, vasculitis, síndrome Sweet

Introducción

La leucemia promielocítica aguda (LPA) corresponde al subtipo M3 de las leucemias mieloides agudas de acuerdo a la clasificación francesa-americano-británica (FAB) (1,2). El ATRA ha sido introducido como tratamiento en 1986 (1). El uso combinado con antracíclicos y corticoides ha cambiado el pronóstico de la enfermedad haciendo de ésta leucemia la de mejor pronósti-

¹Servicio de Infectología. Instituto Policlínico Hospital Interzonal General de Agudos "Gral. San Martín". La Plata. Provincia de Buenos Aires. Argentina.

²Servicio de Anatomía Patológica. Instituto Policlínico Hospital Interzonal General de Agudos "Gral. San Martín". La Plata. Provincia de Buenos Aires. Argentina.

³Servicio de Hematología. Instituto Policlínico Hospital Interzonal General de Agudos "Gral. San Martín". La Plata. Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Dirección para correspondencia:

Dra. Inés Roccia Rossi. Plaza Máximo Paz 147 Depto 5ºA.
1900 La Plata. Provincia de Buenos Aires. Argentina.

TE: 54 0221 15 508 5081. Correo: ainesines@hotmail.com

Conflicto de intereses: Los autores no presentan conflicto de intereses y expresan que la investigación no fue financiada.

co hematológico con altas tasas de curación (1,3,4). El ATRA es generalmente bien tolerado, puede presentar diversos efectos adversos, entre los cuales el de mayor temor y de más relevancia clínica es el síndrome ATRA (SATRA), o de diferenciación, asociado o no a leucocitosis. Al igual que otros retinoides, produce sequedad de piel y mucosas, queilitis (2), síndrome Sweet, y úlceras genitales (1) con una incidencia no estimada por el escaso reporte de casos.

Setenta y cuatro pacientes en nuestra institución con diagnóstico LPA han sido tratados con ATRA desde diciembre de 1995 a junio de 2015, de los cuales cinco (6,7%) presentaron lesiones genitales asociadas al uso de ATRA; 4 pacientes con la presencia de úlceras escrotales secundarias al uso de ATRA, (tres de ellos con vasculitis en el estudio anatomopatológico) y una paciente con lesiones en el labio mayor con el diagnóstico de síndrome Sweet (SS), lo que nos ha motivado a realizar la primera revisión de todos los casos clínicos publicados sobre el tema.

Creemos importante tener en cuenta esta posibilidad diagnóstica dado que las lesiones cutáneo-mucosa que se presentan en el curso de una enfermedad oncohematológica plantean un desafío médico con diagnósticos diferenciales que van desde el efecto directo de las drogas hasta las temidas complicaciones infecciosas. Para ello, es imprescindible realizar biopsias de las lesiones efectuando el estudio anatomopatológico y microbiológico de las mismas permitiendo orientar el eventual tratamiento antimicrobiano adecuado.

Caso clínico 1

Paciente de sexo masculino de 31 años de edad con diagnóstico LPA. Se presenta al momento de la internación en buen estado general, afebril y con una lesión cortante en el primer espacio interdigital de la mano derecha con signos de flogosis. Se inicia el plan quimioterápico con Idarrubicina 30 mg/día (los días 2, 4, 6 y 8 del ciclo), ATRA 45 mg/m²día y dexametasona 8 mg cada 12 horas. Asimismo se inicia tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam (P/T) asociado a vancomicina por detectarse neutropenia funcional con foco cutáneo. En el día +12 del inicio de la quimioterapia presenta el primer registro febril y episodio de hipotensión ortostática, una lesión ulcerada e impetiginizada en el labio inferior, en tanto que en la ingle derecha se observa una pápula eritematosa con centro necrótico de base indurada no dolorosa y una lesión papular de centro ulcerado en el escroto izquierdo (Figura 1). Se realiza biopsia de la lesión inguinal con envío del material para estudio anatomopatológico y microbiológico, indicándose



Figura 1. Día +12. Lesión eritemato-papular de centro necrótico en ingle y lesión papular de centro ulcerado en escroto.

tratamiento local de las lesiones con borato de sodio y alginato de calcio. En la tomografía computada de tórax multicorte (TC) presenta una imagen nodular densa de 2 cm de diámetro en el parénquima pulmonar izquierdo con derrame pleural bilateral y escaso derrame pericárdico. Ante la sospecha de aspergilosis pulmonar se indica anfotericina B desoxicolato y por persistencia de fiebre se decide cambiar el esquema antimicrobiano a imipenem en reemplazo de P/T, continuando con vancomicina.

Diagnóstico y evolución: el estudio anatomopatológico demuestra la presencia de infiltrado mononuclear, polimorfonuclear perivascular e intraepitelial correspondiente a lesión vasculítica (Figura 2).

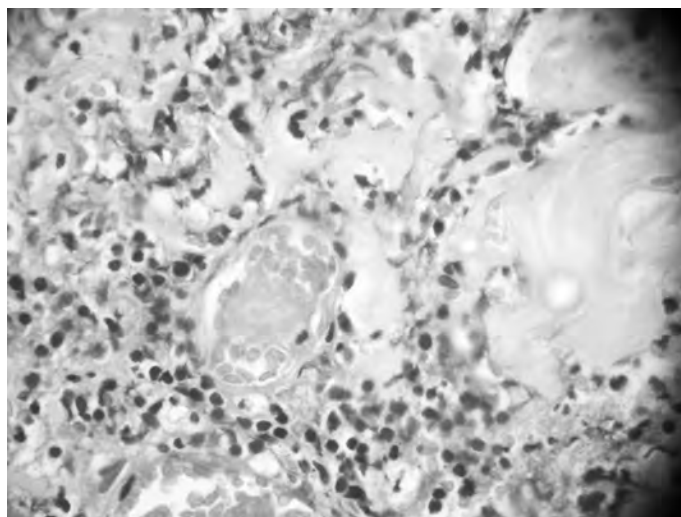


Figura 2. Estudio anatómo-patológico de lesión escrotal. Infiltrado mononuclear, polimorfonuclear perivascular e intraepitelial correspondiente a lesión vasculítica.

Las tinciones y los cultivos para gérmenes comunes, hongos y BAAR fueron negativos. El día +16 el paciente persiste febril, con buen estado general y presenta en el estudio hematológico periférico leucocitosis de $17,5 \times 10^3/L$ sin blastos. Debido a la elevación de los valores de urea y creatinina se indica anfotericina B liposomal. Se suspende el ATRA por 48 horas reiniciándose a la mitad de la dosis. El día +27, el paciente se hallaba afebril. Se realiza una nueva tomografía de tórax y se evidencia desaparición de las imágenes antes descriptas. Se completan 30 días de ATRA, con remisión hematológica completa de la enfermedad y excelente evolución de las lesiones (Figura 3).

Se suspende la terapia antibiótica y antifúngica. El cuadro se interpreta como síndrome ATRA (fiebre, hipotensión ortostática, derrame pleural bilateral y pericárdico, infiltrado pulmonar transitorio, aumento de creatinina, leucocitosis) y úlceras escrotales secundarias al efecto adverso directo del ATRA.



Figura 3. Evolución de úlceras. Día +16

Caso clínico 2

Paciente de sexo masculino de 28 años de edad, con diagnóstico de LPA. Inicia el plan quimioterápico con Idarrubicina 30 mg/día (los días 2, 4, 6 y 8 del ciclo) y ATRA 45 mg/m²día. Por presencia de neutropenia y fiebre persistente sin foco infeccioso evidente, se indica tratamiento antibiótico que se escala progresivamente llegando a recibir imipenem, vancomicina y caspofungina. La TC de tórax fue normal. En el día +20, encontrándose el paciente en buen estado general, se evidencia una lesión ulcerada y dolorosa ubicada en el labio inferior, otra lesión nodular en el escroto y dos en la base del pene, no dolorosas que luego se ulceran (Figura 4). Se realiza la biopsia de las mismas enviándose para estudio anatómo-patológico y

microbiológico. Inicia el tratamiento local con borato de sodio, disminuyéndose la dosis de ATRA al 50%.



Figura 4.

Diagnostico y evolución: la histopatología evidencia superficie necro-inflamatoria con áreas de hemorragia sin evidencia de epidermis. Marcado infiltrado inflamatorio crónico activo con patrón difuso y perivascular. Cuadro histológicamente vinculable a vasculitis necrotizante (Figura 5). El estudio microbiológico (para gérmenes comunes, BAAR y hongos) fue negativo. El paciente completa 28 días de tratamiento con ATRA con remisión hematológica completa y mejoría de las lesiones. Se interpretó el cuadro como úlceras escrotales secundarias al uso de ATRA.

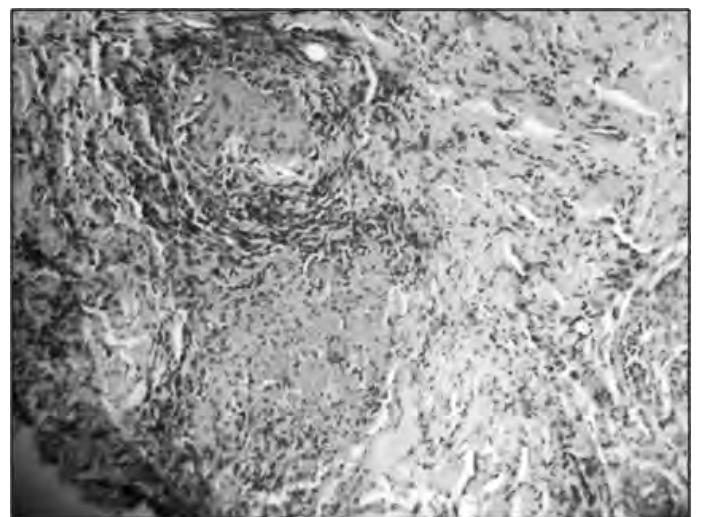


Figura 5. Estudio anatómo-patológico de lesión escrotal. Superficie necro-inflamatoria con áreas de hemorragia sin evidencia de epidermis. Marcado infiltrado inflamatorio crónico activo con patrón difuso y perivascular. Cuadro histológicamente vinculable a vasculitis necrotizante.

Caso clínico 3

Paciente femenina de 36 años de edad con diagnóstico de LPA. Inicia plan quimioterápico con Idarrubicina 30 mg/día (los días 2, 4, 6 y 8 del ciclo) y ATRA 45 mg/m²día. El día + 22 encontrándose en buen estado general neutropénica y afebril, presenta lesión ulcerada en labio mayor dolorosa, otras a nivel pubiano y en miembros superiores, de bordes geográficos y de fondo fibrinoso. Se inicia P/T, anfotericina liposomal, glucocorticoides sistémicos y tratamiento local asociado a tratamiento local con borato de sodio. Se reduce la dosis de ATRA al 50% y se realiza la biopsia de las lesiones.

Diagnóstico y evolución: la histología fue compatible con síndrome Sweet (SS). La paciente completa 35 días de ATRA a dosis reducidas, alcanzando remisión hematológica completa. Se interpretó el cuadro como síndrome Sweet con lesiones genitales, secundario al uso de ATRA.

Caso clínico 4

Paciente masculino de 33 años de edad que ingresa con diagnóstico de LPA y neumonía, inicia tratamiento quimioterápico con Idarrubicina 30 mg/día (los días 2, 4, 6 y 8 del ciclo), ATRA 45 mg/m²día, y antibiótico con P/T. Al día +7 presenta una pequeña placa violácea en región inguinal izquierda con microvesícula, al día siguiente agrega dos lesiones pápu-



Figura 6. Lesión ulcerada indurada en base del pene y múltiples lesiones satélites en pliegue inguinal

lo-nodulares escrotales y una de mayor tamaño en base del pene que luego se ulceran, levemente dolorosas (Figura 6).

Se realiza biopsia de las lesiones iniciando tratamiento local con borato de sodio, y disminución al 50% la dosis de ATRA por 11 días; al reiniciar con la dosis habitual, el día +22 se constata dos nuevas lesiones papulares de centro necrótica en escroto, episodio de fiebre, se inicia imipenem y vancomicina, y se repite biopsia de las nuevas lesiones suspendiéndose el ATRA por una semana.

Diagnóstico y evolución: la histología evidencia ulceración parcial del epitelio de superficie, vaculitis leucocitoclástica y denso infiltrado celular vinculable a enfermedad de base. Se interpreta el cuadro como úlceras secundarias al uso de ATRA.

Caso clínico 5

Paciente masculino de 45 años de edad que ingresa con diagnóstico de LPA, inicia tratamiento con Idarrubicina 30 mg/día (los días 2, 4, 6 y 8 del ciclo) y ATRA 45 mg/m²día, al quinto día de ingreso presenta estridor laríngeo e ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos, con asistencia respiratoria mecánica; intercorre secuencialmente con neumonía asociada a ventilación y luego con bacteriemia por *E. coli*. con foco abdominal, recibiendo como último esquema antimicrobiano imipenem, linezolid y voriconazol. Al día + 20 presenta dos úlceras escrotales de fondo limpio y bordes geográficos, que luego se cubren de escara necrótica que no superan los 3 centímetros de diámetro.

Diagnóstico y evolución: No se realiza biopsias de las lesiones. Se suspende el ATRA y fallece al día +26 por cuadro de sepsis versus SATRA.

Caso clínico 6

Paciente masculino de 42 años de edad con diagnóstico de LPA, en fase de consolidación. Ingresó neutropénico febril, presentando diarrea y panadizo en hallux izquierdo. Se inicia tratamiento antibiótico con P/T y vancomicina y por toxina para *Clostridium difficile* positiva se inicia vancomicina vía oral. El día +8 de internación presenta lesiones ulcerosas en ambas ingles, no dolorosas, de fondo limpio y bordes geográficos, se realiza biopsia para estudio anatomopatológico y cultivo. Diagnóstico y Evolución: En el cultivo de las úlceras inguinales desarrolla

Ps. aeruginosa y el estudio anatomopatológico evidencia ulceración epidérmica y proceso necroinflamatorio asociado predominantemente a dermis. Signos de vasculitis leucocitoclastica y fibrosis dérmica. Técnicas PASS y Grocott negativas. El paciente con buena evolución clínica y sin neutropenia es dado de alta.

En los casos 1, 2, 3, 4 y 6 se continuó con los ciclos de consolidación y mantenimiento según protocolo AIDA sin aparición de nuevas lesiones.

Material y métodos

Para identificar las comunicaciones realizadas sobre el tema se procedió a una búsqueda bibliográfica computarizada en las bases de datos PUBMED y LILACS desde el año 1993 hasta el mes de Junio 2015 utilizando como palabras claves "lesiones genitales", "úlceras escrotales", "úlceras genitales", "ATRA" "vasculitis" y "síndrome Sweet". Los resultados se limitaron a los casos reportados de úlceras genitales secundarias al uso de ATRA (excluyendo el SS con manifestaciones no genitales) y se recogieron datos referidos a ubicación de la úlcera; relación temporal con la quimioterapia; resultados histológicos, relación con el SATRA y evolución.

Resultados

En la revisión bibliográfica realizada se detectó la publicación de 26 artículos en los cuales se describen 44 casos que respondían a las condiciones enunciadas y cuyas características principales se han volcado en la tabla 1.

De los 44 casos descriptos, 38 sucedieron en hombres. Se presentaron 36 casos (82%) de úlceras escrotales, de las cuales 3 presentaron como complicación gangrena de Fournier (8%) con necesidad de orquiectomía en uno de los pacientes. Concomitantemente se detallaron 5 pacientes con lesiones de localización perianal (11%), tres de los cuales fueron en mujeres; 2 casos con lesión en labio mayor (4,5%) y 1 úlcera peneana (2,3%). En un solo paciente reapareció la úlcera escrotal al iniciar el tratamiento con ATRA en la recaída de su enfermedad. El promedio de días desde el inicio del tratamiento quimioterápico hasta la aparición de las úlceras genitales fue de 16.7 (rango 7-32). Catorce casos (32%) presentaron descripción de la histología de las lesiones (vasculitis: 3, SS: 1, e infiltrado inespecífico: 10 -compatible con lesión por drogas, infiltrado inflamatorio agudo y crónico, neutrofílico e infiltrado de linfocitos y polimor-

fonucleares). Cuatro de los pacientes presentaron concomitantemente el síndrome ATRA (9%).

Discusión

La leucemia promielocítica aguda (LPA) corresponde al subtipo M3 de las leucemias mieloides agudas de acuerdo a la clasificación francesa-americano-británica (FAB). Representa al 10% de éstas (1,2) y afectan a pacientes jóvenes en su mayoría (3); presenta una mortalidad menor al 10% en relación a las complicaciones tempranas asociadas a la enfermedad o a su tratamiento (4,5). La LPA tiene una morfología celular característica, con promielocitos atípicos hipergranulares que se asocia con frecuencia a diátesis hemorrágica y coagulopatía de consumo (2). El ATRA ha sido introducido como tratamiento en las LPA en 1986 (1). A diferencia de la quimioterapia convencional, el ATRA actúa a través de la inducción en la diferenciación de promielocitos y blastos a células maduras, facilitando su ulterior apoptosis. En la práctica, la utilidad del ATRA se ve incrementada por su capacidad en inducir remisión sin producir aplasia medular y mejorar rápidamente la coagulopatía de consumo, lo que contribuye a reducir la morbimortalidad por hemorragias o infecciones durante el tratamiento de inducción (2). El tratamiento de la LPA incluye, además del uso del ATRA, su asociación con antracíclicos como idarrubicina que pueden producir rash, tromboflebitis química, náuseas, vómitos, etc; son la causa de mielosupresión con nadir de leucopenia entre 1-2 semanas (6), generando en el paciente la condición de neutropenia, que es el factor de riesgo fundamental para desarrollar infecciones de etiología bacteriana o fúngica, las que finalmente son las responsables del aumento de la morbimortalidad.

El uso de ATRA generalmente es bien tolerado (7,8) los efectos adversos son similares a la hipervitaminosis A, entre ellos la ototoxicidad (19-25%), y al igual que otros retinoides, produce basofilia (raro), hiperleucocitosis (75%), hipercalcemia, aumento de las transaminasas y triglicéridos (>25%) (6,8,9), pericarditis (6%), edemas (>25%) (6) sequedad de piel y mucosas y queilitis (24-65%) (1,6,7,10), además puede ocasionar, dolores óseos (20-30%), lumbalgia (>25%), fiebre (>25%), eritema nodoso, miositis, el síndrome de *Pseudotumor cerebri* (6,9) (también conocido como hipertensión endocraneana benigna, sin evidencia de meningitis, los síntomas suelen aparecer entre los 3 y 17 días del inicio del ATRA (6). El síndrome Sweet (8,9), se presenta entre el día 21 y 34 del inicio del ATRA y se caracteriza por la presencia de placas eritematosas sobre elevadas, delimitadas y dolorosas en miembros

Tabla 1. Reportes de úlceras genitales secundarias al uso de ATRA

Nº de paciente	Autor/Año/Cita	Sitio de lesión	Aparición al día	Biopsia / Histología	SATRA
1	Sun, et al. 1993 (20)	Úlcera escrotal	S/D	S/D	S/D
2	Levy 1998 (34)	Úlcera escrotal y GF	+16	NO REALIZADA	NO
3 y 4	Paydas, et al. 1998 (8)	Labio mayor Úlcera escrotal	+15 +19	Vasculitis	NO
5, 6 y 7	Tajima, et al. 1998 (35)	Dermatitis exofoliativa del escroto y úlceras escrotales	+(9-17)	S/D	S/D
8	Arun, et al. 1998 (13)	Úlcera perineal	+26	Síndrome Sweet	NO
9 a 12	Mori, et al. 1999 (28)	Úlcera escrotal en los 4 casos	Media +21 R: 17-29	NO REALIZADAS	NO
13 y 14	Charles, et al. 2000 (7)	Úlcera escrotal	+9 +13	NO REALIZADA	SI
15	Esser, et al. 2000 (9)	Úlcera escrotal	+13	Dermatitis supurativa (moderada erosión epidérmica e infiltrado neutrofílico dérmico difuso con focos de necrosis)	NO
16	Caponi, et al. 2001 (36)	Úlcera escrotal	+16	NO REALIZADA	NO
17	Paydas, et al. 2003 (21)	Úlcera escrotal	+13	Vasculitis	NO
18 a 21	Fokuno K, et al. 2003 (27)	Úlcera escrotal y GF. UE. Reg. perianal	Media +22 R: 17-32	Inflamación y necrosis en estrato tisular (18) Infiltración neutrofílica (19 y 20)	NO
22	Mourad YA, et al. 2005 (29)	Úlcera escrotal	+10	Infiltrado inflamatorio agudo y crónico	SI
23	Pavitharn K, et al. 2004	Úlcera escrotal	+13	NO REALIZADA	SI
24	Shimizu D, et al. 2005 (26)	Úlcera escrotal	+12	Infiltración epidérmica difusa de neutrófilos, histiocitos y linfocitos	NO
25	Ünal S, et al. 2005 (37)	Labio mayor	+26	NO REALIZADA	NO
26	Simzar S, et al. 2005 (38)	Úlcera escrotal	+16	NO REALIZADA	NO
27 a 31	Ramzi, et al. 2007 (22)(39)	Úlcera escrotal y úlcera perianal	Media +18 R:7-22	Infiltrado inflamatorio (27) Resto de casos S/D	NO
32 a 34	Naithani R, et al. 2008 (33)	Úlcera escrotal y GF	Media +16 R:14- 20	Una biopsia. Lesión por drogas. Ulceración de la epidermis. Infiltración intersticial dérmica aguda y crónica de linfocitos, PMN, Eo	NO
35	Gettinger S, et al. 2009 (32)	Úlcera escrotal	+30	Infiltrado neutrofílico y necrosis tisular	NO
36	Lee HY, et al. 2009 (30)	Úlcera escrotal	+9	NO REALIZADA	NO
37	Tazi I, et al. 2011 (25)	Úlcera escrotal	+17	NO REALIZADA	NO
38	Cuevas-Ruiz MV, et al. 2011 (10)	Úlcera escrotal	+15	NO REALIZADA	NO
39	Yavasoglu I, et al. 2012 (40)	Úlcera peneana	+14	NO REALIZADA	NO
40 a 43	Al Huneini M, et al. 2013 (41)	Úlcera escrotal	Media +18 R:14-22	NO REALIZADA	SI (un caso)
44	Drago MJ, et al. 2013 (42)	Úlcera escrotal	+21	Infiltrado inflamatorio mixto	NO
45	Caso 1	Úlcera escrotal	+12	Vasculitis	SI
46	Caso 2	Úlcera escrotal	+20	Vasculitis	NO
47	Caso 3	Labio mayor	+22	Síndrome Sweet	NO
48	Caso 4	Úlcera escrotal	+7	Vasculitis	NO
49	Caso 5	Úlcera escrotal	+20	NO REALIZADA	SI
50	Caso 6	Úlcera inguinal	+8	Vasculitis	NO

S/D: sin datos. PMN: polimorfonucleares. Eo: eosinófilos. GF: gangrena de Fournier. UE: úlcera escrotal

inferiores y tronco como consecuencia de una reacción inflamatoria con densos infiltrados de neutrófilos en la dermis (6,11). En tanto, el síndrome ATRA o de diferenciación, que es el de mayor temor y de más relevancia clínica, asociado o no a leucocitosis fue descrito por primera vez por Frankel *et al.* (12) en 1992 en 9 de 35 pacientes (25%) con diagnóstico de LPA y tratados con ATRA (13). Se caracteriza clínicamente por la presencia de fiebre, insuficiencia respiratoria con hipoxemia, infiltrados pulmonares transitorios, derrame pleural y pericárdico (7,8,13), ganancia de peso con edemas y hepatomegalia. Algunos pacientes también desarrollan hipotensión ortostática, insuficiencia renal o alteraciones en las pruebas de función hepática (2,8,9,10,12,13). Su incidencia es del 5% al 27%, con una mortalidad de 5% a 29% (14). El mismo suele presentarse entre los 2 y 21 días (15,16) o entre los 2 y 47 días de iniciado el tratamiento (14) (media 11 días) (14,16) según diferentes autores. Con el reconocimiento clínico ante el primer signo o síntoma, la oportuna administración de dexametasona ha disminuido su mortalidad al 5% aproximadamente (17). El principal diagnóstico diferencial es con el cuadro de sepsis (15,18), ya que puede presentarse con la presencia de *distress* respiratorio agudo en un paciente febril y neutropénico, con o sin fallo renal y/o hepático agregado (19). Descartar el foco infeccioso de etiología bacteriana o fúngica es fundamental, y la sospecha de la presencia de éste síndrome cambia la supervivencia sustancialmente al iniciar oportunamente la terapia con corticoides sistémicos, suspender el ATRA (en los casos severos) e instaurar las medidas de soporte correspondientes.

El primer caso de úlceras escrotales y dermatitis exfoliativa asociadas al uso de ATRA fue comunicado en un paciente oriundo de China por Sun, *et al.* en 1993 (20); sin embargo, fue Paydas S, *et al.* quien reportó por primera vez (1998 (8) y luego en el año 2003 (21) la presencia de vasculitis como el proceso histológico de base en las lesiones genitales de una úlcera escrotal y en el labio mayor en dos pacientes con diagnóstico de LAP tratados con ATRA sin el desarrollo del SATRA (23). Las lesiones escrotales pueden presentarse en un inicio como vesículas, que se fusionan y luego se convierten en úlceras o también como escaras necróticas (22), generalmente en tándem (24) y raramente dolorosas que se resuelven lenta y espontáneamente en 3 y 12 semanas (22,25). Si bien no es clara su fisiopatogenia, la hipótesis más ampliamente aceptada es que el ATRA induce la producción de superóxido, citoquinas tales como el factor de necrosis tumoral alfa, interleuquinas e Interferón gamma, los cuales pueden activar a los leucocitos y promover la transcripción de genes que codifican moléculas

de adhesión leucocitaria que lesionan directamente los tejidos (26); tampoco está definida la predilección de las úlceras de presentarse mayoritariamente en el escroto, pero parecería que es secundario a que la fina piel del área es más susceptible a la acción del ATRA (27); asimismo se ha descrito la asociación temporal de la recuperación de la cifra de los leucocitos y la aparición de las úlceras escrotales (15,9, 28,29,30).

Dadas las características de las lesiones que hemos mencionado, su apariencia podría ser similar a las producidas por diferentes microorganismos, entre ellos, hongos tales como el *Fusarium spp.* cuyas lesiones son múltiples máculas eritematosas redondeadas difusas de 1 cm de diámetro que pueden evolucionar a pápulas, o nódulos dolorosos eritemato-violáceos de 0,5 a 2 cm de diámetro (31) distribuidos uniformemente incluyendo palmas y plantas; y las originadas por los hongos del orden Mucorales, frecuentemente en pacientes expuestos a antifúngicos azólicos, (que se asocian a lesiones necróticas que comprometen mucosas, de rápida progresión). Asimismo, se debe realizar diagnóstico diferencial con lesiones tipo ectima de origen bacteriano dada su similitud en los primeros estadios de las lesiones descriptas.

Considerando los beneficios del ATRA en el tratamiento de las LAP, no estaría recomendado su suspensión, dado que se ha evidenciado la buena evolución de las lesiones a pesar del mismo (26, 32). Tres casos en la literatura reportaron la progresión a Gangrena de Fournier, (27,33,34), y en un solo caso se evidenció la reparación de las mismas en el tratamiento de la recaída de la enfermedad (34).

Han sido publicadas 26 comunicaciones de casos de úlceras genitales asociadas a ATRA, pero 3 con la constancia histopatológica del proceso vasculítico (8,23) que lo diferencia del síndrome de Sweet en el que se evidencia un denso infiltrado neutrofilico en dermis (27).

De los seis casos reportados en nuestra institución, 4 de ellos fueron úlceras escrotales (3 de ellos con la presencia de vasculitis en el estudio histológico), 1 caso de úlceras inguinales (con presencia de vasculitis en el estudio histológico) y 1 caso de úlceras en labio mayor en una paciente con diagnóstico de SS. En dos casos se presentó concomitantemente el SATRA y en un paciente reaparecieron las lesiones en la continuación del tratamiento con ATRA.

Los escasos reportes en la literatura quizás se deban a un subdiagnóstico por tratarse de lesiones muchas veces indoloras, autolimitadas y que por su ubicación pueden pasar desapercibidas aún para el paciente (9).

Conclusión

Hemos descripto 6 episodios de úlceras en pacientes con ATRA; tres casos de úlceras escrotales y 1 caso de úlceras inguinales con sustrato vasculítico asociadas al uso de ATRA y un caso de SS con presencia concomitante de lesiones en genitales. Es importante su conocimiento ya que, obligan realizar un diagnóstico diferencial exhaustivo de patologías infecciosas frecuentes en los pacientes oncohematológicos con tratamiento quimioterápico. La realización de biopsias con envío del material para un estudio microbiológico y anatomopatológico permiten descartar la etiología infecciosa. Se aconseja el tratamiento local con glucocorticoides, la evaluación diaria de las lesiones para detectar posibles complicaciones de sobreinfección bacteriana, o progresión a Gangrena de Fournier y así evitar mayor morbilidad de éstos pacientes.

Nos parece importante remarcar los conceptos enunciados por Paydas: "la vasculitis no está presente en el SATRA ni en el SS" (23); por tanto, las úlceras no forman parte del síndrome ATRA, siendo las mismas una entidad diferente, interpretándose como una farmacodermia secundaria al uso de ATRA.

Agradecimientos

Dr. Esposto Amadeo. Ramzi Jeddi, MD.

Referencias

- Pavithran K, Arjun R, Aruna R, Thomas M. Scrotal Ulceration during Induction Therapy of Acute Promyelocytic Leukemia With ATRA. *Am J Hematol.* 2004;75 (4):260-1.
- del Pozo M, Cisneros de la fuente E, Solano F, Martín ML, de la Serna J. El síndrome del ATRA como complicación del tratamiento en la leucemia promielocítica aguda. *An. Med. Interna.* 2001;18 (4):195-200.
- Bassi SC, Rego EM. Molecular basis for the diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012;34(2):134-9.
- McClellan JS, Kohrt HE, Coutre S, Gotlib JR, Majeti R, Alizadeh AA, Medeiros BC. Treatment advances have not improved the early death rate in acute promyelocytic leukemia. *Haematologica.* 2012; 97(1):133-6.
- Ribeiro RC, Rego E. Management of APL in Developing Countries: Epidemiology, Challenges and Opportunities for International Collaboration Hematology. *Am Soc Hematol Educ Program.* 2006;162-8.
- Hoffmann La Roche Ltd. VESANOID® product monograph. Mississauga, Ontario; 7 April 1999.
- Charles KS, Kanaa M, Winfield DA, Reilly JT. Scrotal ulceration during all-trans retinoic(ATRA) therapy for acute promyelocytic leukaemia. *Clin Lab Haem.* 2000;22:171- 174.
- Paydas S, Sahin B, Zorludemir S, Hazar B. All trans retinoic acid as the possible cause of necrotizing vasculitis. *Leuk Res.* 1998; 22(7):655-7.
- Esser AC, Nossa R, Shoji T, Sapadin AN. All-trans-retinoic acid-induced scrotal ulcerations in a patient with acute promyelocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:316-7.
- Cuevas-Ruiz MV, Jiménez-Alfaro C, Cuevas-Ruiz B. Úlceras escrotales secundarias a tratamiento con Ácido Transretinoico (ATRA). *Rev Electron Biomed / Electron J Biomed* 2011;1:55-59.
- Frankel SR; Eardley A; Lauwers G; Weiss M; Warrell RPJr. The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med.* 1992;117(4):292-6.
- Rego EM, Santana-Lemos BA, Tamarozzi MB. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukemia: pathogenesis and risk factors. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2008; 30(Supl. 2):33-36.
- Arun B, Berberian B, Azumi N, Frankel SR, Luksenburg H, Freter C. Sweet's syndrome during treatment with all-trans retinoic acid in a patient with acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 1998;31(5-6):613-5.
- Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, JFeusner JH, Ogden A, et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood.* 2000;95(1):90-5.
- De Botton S, Dombret H, Sanz M, San Miguel J, Caillot D, Zittoun R et al. Incidence, Clinical Features, and Outcome of All Trans-Retinoic Acid Syndrome in 413 Cases of Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood.* 1998; 92 (8):2712-2718.
- Carrillo-Esper R, Carvajal-Ramos R, Contreras-Domínguez V, Hernández-Aguilar C, Romano-Estrada L, Melo-Martínez C. Síndrome del ácido transretinoico. Reporte de un caso y revisión de la literatura *Gac Med Mex.* 2004;140(5):547-52.
- Larson RS. Retinoic acid syndrome: manifestations, pathogenesis, and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003 Sep; 16(3):453-61.
- Jeddi R, Ghédira H, Amor RB, Menif S, Belhadjali Z, Meddeb B. Recurrent differentiation syndrome or septic shock? Unresolved dilemma in a patient with acute promyelocytic leukemia. *Med Oncol.* 2011;28(1):279-81.
- Rego EM, De Santis GC. Differentiation syndrome in promyelocytic leukemia: clinical presentation, pathogenesis and treatment. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1)e2011048DOI 10.4084/MJHID.2011.048, <http://www.mjhid.org/article/view/9101>
- Sum GL. Treatment of acute promyelocytic leukemia (APL) with all-transretinoic acid (ATRA): a report of five year experience. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih.* 1993;15:125-9.
- Paydas S, Yavuz S, Disel U, Sahin B, Canbolat T, Tuncer I. Vasculitis associated with all trans retinoic acid (ATRA) in a case with acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2003; 44(3):547-8.
- Ramzi J, Hend BN, Lamia A, Raihane BL, Hela BA, Zaher BA, Balkis M. Scrotal ulcerations during all-transretinoic acid therapy for acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol.* 2007;86(4):289-90.
- Paydas S. Scrotal ulceration associated with ATRA. *Am J Hematol.* 2004; 77(2):206-7.
- Tanaka M, Fukushima N, Itamura H, Urata C, Yokoo M, Ide M. et al. Gangrenous cheilitis associated with all-trans retinoic acid therapy for acute promyelocytic leukemia. *Int J Hematol.* 2010;91(1):132-5.
- Tazi I, Rachid M, Quessar A, Benchekroun S. Scrotal ulceration following all-trans retinoic Acid therapy for acute promyelocytic leukemia. *Indian J Dermatol.* 2011;56(5):561-3.
- Shimizu D, Nomura K, Matsuyama R, Matsumoto Y, Ueda K, Masuda K. . Scrotal Ulcers Arising during Treatment with All-

- trans Retinoic Acid for Acute Promyelocytic Leukemia. *Intern Med.* 2005;44(5):480-3.
27. Fukuno K, Tsurumi H, Goto H, Oyama M, Tanabashi S, Moriwaki H. Genital ulcers during treatment with ALL-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2003;44(11):2009-13.
 28. Mori A, Tamura S, Katsuno T, Nishimura Y, Itoh T, Saheki K, *et al.* Scrotal ulcer occurring in patients with acute promyelocytic leukemia during treatment with all-trans retinoic acid. *Oncol Rep* 1999 Sept (6):55-58.
 29. Mourad YA, Jabr F, Salem Z. Scrotal ulceration induced by all-trans retinoic acid in a patient with acute promyelocytic leukemia. *Int J Dermatol.* 2005; 44(1):68-9.
 30. Lee HY, Ang AL, Lim LC, Thirumoorthy T, Pang SM. All-trans retinoic acid-induced scrotal ulcer in a patient with acute promyelocytic leukaemia. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(1):91-2.
 31. Giraldo C, Velásquez MM, Correa LA. Infección diseminada por *Fusarium* spp. en un paciente con anemia aplásica. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2010;18:225-32.
 32. Gettinger S, Shapira I, Scheinfeld N, Grossbard M. Complications of therapy in cancer patients: Case 2. Scrotal ulceration during all-trans-retinoic acid therapy for acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2004; 15 (22):4648-9.
 33. Naithani R, Kumar R, Mahapatra M. Fournier's gangrene and scrotal ulcerations during all-trans-retinoic acid therapy for acute promyelocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 51(2):303-4.
 34. Lévy V, Jaffarbeyl J, Aouadk K, Zittoun R. Fournier's gangrene during induction treatment of acute promyelocytic leukemia, a case report. *Ann Hematol.* 1998;76(2):91-2.
 35. Tajima K, Sagae M, Yahagi A, Akiba J, Suzuki K, Hayashi T, *et al.* Scrotum exfoliative dermatitis with ulcers associated with treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid]. *Rinsho Ketsueki.* 1998;39(1):48-52.
 36. Caponi HO, Ros JC, Bartolucci GR, Bartolucci JH. Ulceras escrotales causadas por el tratamiento con ácido retinoico en una leuceia promielocítica aguda (Síndrome ATRA). *Rev. Arg. de Urol.* 2000;66 (2):141-3.
 37. Unal S, Gümrük F, Cetin M, Hiçsönmez G. Genital ulcers after treatment with all-trans-retinoic acid in a child with acute promyelocytic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2005; 22(5):357-9.
 38. Simzar S, Rotunda AM, Craft N. Scrotal ulceration as a consequence of all-trans-retinoic acid (ATRA) for the treatment of acute promyelocytic leukemia. *J Drugs Dermatol.* 2005;4(2):231-2.
 39. Jeddi R, Kacem K, Ben Neji H, Mnif S, Gouider E, Aissaoui L, Ben Amor R, *et al.* Predictive factors of all-trans-retinoic acid related complications during induction therapy for acute promyelocytic leukemia. *Hematology.* 2008;13(3):142-6.
 40. Yavasoglu I, Unubol M, Sargin G, Kadikoylu G, Bolaman Z. Penile ulcer atra related in patient with acute promyelocytic leukemia *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2012;4(1)
 41. Al Huneini M, Wasim F, Al Farsi K, Al-Khabori M, Al Kindi S. Genital ulcer development in patients with acute promyelocytic leukaemia treated with all trans retinoic Acid: a case series. *Oman Med J.* 2013;28(3):207-9.
 42. Drago MJ, Kim BS, Bennett D, Elder D, Rosenbach M. All-trans-retinoic acid-induced scrotal ulcers in a patient with acute promyelocytic leukemia. *Cutis.* 2013;91(5):246-7.

Report of six cases of Genital Ulcers during induction therapy of Acute Promyelocytic Leukemia with ATRA and review of literature

Summary: All-trans retinoic acid (ATRA) is one of the greatest advances in the treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. The combination of all-trans-retinoic acid (ATRA), chemotherapy and corticoids has made acute promyelocytic leukemia (APL) a highly curable leukemia. The ATRA is generally well tolerated. Adverse effects, include ATRA syndrome (SATRA), and the gastrointestinal and mucocutaneous side effects, such as scrotal ulcers, which are transitory and with a good clinical response. They are a different entity to SATRA, and presents vasculitis in the histological study. Of our knowledge, 44 cases were reported in the literature, we present the following document with six patients evaluated at our institution with genital ulcers associated with ATRA, four of them present vasculitis in pathological study, and one patient Sweet's Syndrome.

Keywords: Genital lesions, scrotal ulcers, genital ulcers, ATRA, vasculitis, Sweet's Syndrome