

Koagulopatie a diferenciační syndrom: hlavní komplikace úvodní léčby akutní promyelocytární leukemie

Z. Kořístek¹, P. Žák²

¹ Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

² Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

Souhrn: Autoři probírají dvě hlavní příčiny časně mortality u akutní promyelocytární leukemie (APL), speciální typ koagulopatie typický pro APL a diferenciační syndrom komplikující někdy léčbu all-trans retinovou kyselinou (ATRA), případně oxidem arzenitým (ATO). Součástí sdělení je rozbor patofyziologie a doporučení týkající se prevence a léčby obou stavů.

Klíčová slova: akutní promyelocytární leukemie – diferenciační syndrom – RAS – ATRA syndrom – ATO syndrom – koagulopatie – annexin II – hyperfibrinolýza

Coagulopathy and differentiation syndrome: the main complications of the initial treatment of acute promyelocytic leukemia

Summary: Two main causes of early mortality of acute promyelocytic leukemia (APL) are reviewed, unique type of coagulopathy typical for APL and differentiation syndrome sometimes complicating treatment of APL with all-trans retinoic acid (ATRA) or arsenic trioxide (ATO). The information covers analysis of the pathophysiology of both conditions and also recommendations considering treatments and preventive measures.

Key words: acute promyelocytic leukemia – differentiation syndrome – RAS – ATRA syndrome – ATO syndrome – coagulopathy – annexin II – hyperfibrinolysis

Úvod

Hlavní problémy při léčbě APL představuje diferenciační syndrom (při léčbě ATRA často zvaný jako ATRA syndrom, při léčbě oxidem arzenitým jako ATO syndrom) a závažná koagulopatie, která je stále hlavní příčinou časně mortality, ať již s projevy krvácení, nebo tromboembolizmu.

Diferenciační syndrom

ATRA syndrom neboli RAS (retinoid acid syndrome) je největší komplikací při diferenciační léčbě APL pomocí ATRA. Jeho obdobou je **ATO syndrom**, který se objevuje při terapii oxidem arzenitým. První čínské práce ATRA syndrom nezmiňují, ale při prvních klinických testech francouzskou skupinou se ukázalo, že u některých pacientů dochází několik dní po nasazení ATRA k dramatickému nárůstu leukocytózy, provázenému dušností a končícím fatálním respiračním a oběhovým selháním

[1]. Podobné zkušenosti zaznamenaly i jiné týmy, incidence této komplikace se pohybovala od několika po několik desítek procent.

První podrobnější popis ATRA syndromu pochází od týmu Stanley Frankela z roku 1992 [2]. Ještě před ukončením New York Study autoři informovali, že u celkem 9 z 35 pacientů (26%) léčených ATRA se rozvinul syndrom provážený především dušností a horečkou, dalšími symptomy byly váhový přírůstek, otoky nohou, pleurální a perikardiální výpotky, hypotenze. Příznaky se objevily v den 2 až 21 po zahájení terapie a pro 3 pacienty skončila tato komplikace fatálně. Sekční nálezy ukázaly především masivní plicní intersticiální infiltraci maturujícími myeloidními buňkami. U 6 z těchto 9 pacientů se před těsně vznikem ATRA syndromu objevila leukocytóza převyšující $20 \times 10^9/l$. S nástupem respirační insuficience se staly obvyklé terapeutické

postupy (leukaferéza, dočasné vysazení ATRA, chemoterapie) neúčinné. Jedinou opravdu efektivní léčbou se nakonec ukázalo podávání vysokých dávek kortikoidů zahájené už při prvních známkách nástupu ATRA syndromu. Při léčbě dexametazonem v dávce 10 mg i.v. každých 12 hod po alespoň 3 dny došlo k rychlému odeznění příznaků u 3 ze 4 takto léčených pacientů.

Frankel et al také jako první formulovali definici ATRA syndromu: ATRA syndrom je nesporně přítomný („definitely present“) v případě současného výskytu dušnosti, pleurálního výpotku, nárůstu hmotnosti, jinak nevysvětlitelné horečky a případně perikarditidy; ATRA syndrom je nejistý v případě izolované dušnosti a respiračních potíží připomínajících pneumonii a srdeční selhávání. V obou případech jsou symptomy doprovázené nespecifickými

plicními infiltráty na RTG snímku. V průběhu studie se ATRA syndrom nakonec s jistotou rozvinul u 23% pacientů, u 18% pacientů se objevily jen některé symptomy a pro 5 pacientů (9%) skončil ATRA syndrom fatálně [3].

V Evropě se prosadil poněkud jiný postup. Protože vyšší riziko rozvoje ATRA syndromu bylo u pacientů se vstupní leukocytózou, byla do indukční terapie u těchto pacientů zařazena chemoterapie [4]. ATRA syndromem se postupně zabývala řada prací, ale nikomu se nepodařilo jednoznačně identifikovat skupinu pacientů, u kterých se diferenciační syndrom rozvine. Výrazně vyšší riziko ATRA syndromu je u pacientů se vstupní leukocytózou, ale přibližně 1/3 pacientů s ATRA syndromem má vstupní počet leukocytů pod $5 \times 10^9/l$ [5–7]. Časné začlenění antracyklinů do indukční terapie znamenalo snížení incidence závažných a fatálních RAS. Největším přínosem se ukázalo být včasné nasazení dexametazonu ihned při prvních známkách rozvoje RAS a dočasné přerušování podávání ATRA. Podobný postup se uplatňuje i při léčbě oxidem arzenitým (ATO), kdy se rovněž často rozvíjí diferenciační syndrom.

Pokud shrneme dosavadní poznatky, pak lze uzavřít, že diferenciační syndrom je s vysokou pravděpodobností dominantně způsoben vysokou expresí adhezivních molekul na povrchu diferencujících se myeloidních buněk, což má za následek zvýšenou adhezi myeloidních elementů k cévnímu endotelu. I když etiologie diferenciačního syndromu není dosud zcela objasněná, je zde patrná paralela se syndromem leukostázy, který se často objevuje u hyperleukocytárních akutních myeloidních leukemií. Je dobře známo, že ATRA či ATO navozená diferenciace maligních promyelocytů je doprovázena expresí molekul membránového integrinu CD11b, který interaguje s endoteliálním buněčným receptorem ICAM-1 (inter-cellular adhesion molecule-1). Vyrábějící myeloidní elementy produkují ve zvýšené míře

IL-1 (interleukin-1), TNF- α (tumor necrosis factor α) a IL-6 (interleukin-6) a přítomnost těchto cytokinů vede k aktivaci endotelií [8,9]. Aktivované endoteliální buňky zvyšují expresi ICAM-1, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), což vede k další interakci s myeloidními buňkami a jejich vystupňované adhezi k endotelu. Maligní a diferencující se myeloidní buňky se začínají hromadit intravaskulárně, a začne dokonce docházet k obstrukci některých úseků mikrovaskulárního řečiště [10–12]. Myeloidní elementy postupně pronikají i do perivaskulárního prostoru, narůstá lokální zvýšení koncentrace cytokinů a pokračující aktivace myeloidních buněk nakonec vede k autokrinní produkci růstových faktorů. Výsledkem je intravaskulární a perivaskulární proliferace myeloidních elementů s projevy částečné obstrukce mikrocirkulace, dochází k poškození cévní stěny a lokální i systémové zánětlivé reakci [13–15]. V postižených oblastech mikrocirkulace dochází také na lokální úrovni k výrazné aktivaci koagulace s projevy konzumpce i fibrinolýzy, což dále celou situaci zhoršuje, a každé poškození cévní stěny má za následek krvácení. Postiženo je především plicní řečiště a CNS, což se samozřejmě odráží v klinickém obrazu postižených pacientů, postižení mozku také souvisí s vyšší četností intrakraniálního krvácení u APL a hyperleukocytárních AML obecně. Postižení plic se demonstruje přítomností nespecifických plicních infiltrátů, hypoxemií a nakonec respiračním selháváním. Jak už bylo řečeno v úvodu a je známo od prvních popisů [2], v klinickém obrazu jsme pak konfrontováni především s dušností a retencí tekutin, která je provázena otoky, pleurálním a perikardiálním výpotkem. Systémová zánětlivá odpověď může znamenat i horečky a výrazný vzestup proteinů akutní fáze, což může svádět k infekční etiologii. Postupně většinou nastupuje hypotenze, výjimkou však není ani renální selhávání s následným sklonem k hypertenzi.

Neléčený nebo nezvládnutý ATRA syndrom obvykle rychle progreduje do respiračního selhání s nutností umělé plicní ventilace a obvykle končí fatálně pod obrazem multiorgánového selhání [7]. Kortikoidy, zejména dexametazon, snižují expresi adhezivních molekul, tlumí aktivaci endotelu a jeho prostupnost a snižují zánětlivou reaktivitu, jejímž výsledkem je otok cévní stěny a perivaskulární hromadění tekutiny. Podání cytostatik je samozřejmě v úvodu léčby výhodné, protože snižuje proliferaci potenciál maligních buněk, a nedochází tak k jejich extramedulární proliferaci. Je také logické, že hyperleukocytóza výrazně zvyšuje pravděpodobnost rozvoje diferenciačního syndromu, ale její přítomnost není z hlediska patogeneze zásadní. Základem léčby je tedy nasazení dexametazonu v dávce 2krát 10 mg denně a dočasné (!) vysazení ATRA, případně ATO, do ústupu symptomatologie. Vzhledem ke zvýšené pravděpodobnosti rozvoje diferenciačního syndromu se doporučuje u pacientů se vstupní leukocytózou nebo vzestupem leukocytů nad $10 \times 10^9/l$ po zahájení léčby nasadit kortikoidy a profylakticky je podávat po následující 2 týdny [16].

Koagulopatie u APL

Těžká koagulopatie byla vždy nejobávanejší komplikací u APL a krvácení je stále hlavní příčinou úmrtí u pacientů s APL během prvních 2–3 týdnů. Charakteristickým vstupním nálezem je trombocytopenie, různě závažná hypofibrinogenemie, průkaz fibrin/fibrinogen degradačních produktů a vysoké hodnoty D-dimerů. Některé nálezy jsou přítomny u diseminované intravaskulární koagulace (DIK), a proto se nabízí, že koagulopatie u APL je typu DIK. Některým se však hloubka hypofibrinogenemie nezdála přiměřená a např. Didisheim et al už v roce 1964 uvažovali o primární hyperfibrinolýze jako o možné a pravděpodobné příčině APL koagulopatie [17].

Protože se koagulopatie považovala za DIK, bylo zavedení heparinu do

terapie APL na konci 60. let minulého století logické. Používání heparinu se obvykle považuje za hlavní důvod redukce časné mortality u APL, ale je nutné si uvědomit, že současně s heparinem se standardně a široce začal používat daunorubicin a s používáním heparinu souvisela agresivní substituční terapie mraženou plazmou a trombo-koncentráty. Postupně se použití heparinu stalo určitým standardem, i když nebylo nikdy doloženo prospektivní randomizovanou studií a jeho použití je ověřeno jen malými retrospektivními studiemi [18–20]. Goldberg et al v roce 1987 srovnali výsledky v té době dostupných prací s cílem zjistit, zda heparin opravdu významně snížil incidenci úmrtí v důsledku krvácivých komplikací. Při použití heparinu byla incidence fatální hemoragie 19% a bez heparinu 28%, nešlo však o statisticky významný rozdíl. Nápadné bylo, že čím byly práce starší, tím vyšší byla incidence fatálních krvácení, což autoři kromě přínosu novějších typů indukční chemoterapie považovali spíše za projev agresivnější transfuzní politiky a lepší dostupnosti trombokoncentrátů než za důsledek podávání heparinu. Goldberg nakonec uzavírá, že koagulopatie u APL může být úspěšně zvládnuta bez heparinu při intenzivním podávání transfuzních přípravků [21]. Obhajoba tohoto přístupu je pochopitelná, řada lékařů se přirozeně obává podávat heparin u trombocytopenických pacientů s krvácivou diatézou a hypofibrinogenemií.

Vzhledem k tomu, že součástí koagulopatie byla také fibrinolýza, byly rovněž pokusy zařadit místo obávaného heparinu do terapie koagulopatie antifibrinolytika. Keane et al použili poprvé kyselinu ε -aminokapronovou již v roce 1976 a postup vyhodnotili jako úspěšný, ke krvácení u takto léčených pacientů nedošlo a všichni dosáhli remise [22]. Teprve v roce 1989 uskutečnili Avvisati et al malou randomizovanou prospektivní studii, ve které byla pacientům s APL podávána 6 dní buď kyselina tranexamová (TA), nebo

placebo. Ve skupině TA bylo méně krvácivých epizod při menší spotřebě transfuzních přípravků. Obávané tromboembolické komplikace se neobjevily [23].

Velmi přínosnou práci v době před zařazením ATRA do indukční terapie APL publikovali Rodeghiero et al v roce 1990. Autoři retrospektivně srovnali efekt podávání heparinu, antifibrinolytik a pouze podpůrné terapie u celkem 268 pacientů léčených v rámci skupiny GIMEMA v letech 1984–1987. Cílem substituce transfuzními přípravky bylo udržování koncentrace trombocytů nad $30 \times 10^9/l$, fibrinogenu nad 1 g/l a hemoglobinu nad 85 g/l. Dávkování heparinu se velmi různilo, od 2 500 do 37 500 j/den, jako antifibrinolytikum byla použita kyselina tranexamová nebo ε -aminokapronová. Skupina pacientů léčených pouze podpůrnou terapií dostávala jen transfuzní přípravky. Autoři neprokázali statistický rozdíl ve výskytu fatálních hemoragických příhod mezi jednotlivými přístupy v terapii koagulopatie, i když ve skupině léčené antifibrinolytiky bylo těchto příhod nejméně (7,5% oproti 9,6% ve skupině heparinu a 10,3% ve skupině podpůrné terapie). U pacientů léčených heparinem byla významně vyšší spotřeba trombokoncentrátů (průměrně 61,9 transfuzních jednotek oproti 49,6 ve skupině podpůrné terapie a 44,5 ve skupině antifibrinolytik). Oproti očekávání nebyly ve skupině léčené antifibrinolytiky zaznamenány žádné tromboembolické komplikace [20].

Druhou větší studii před nástupem ATRA publikovali v roce 1988 Hoyle et al. Tato retrospektivní studie hodnotila efekt podávání heparinu na léčebné výsledky indukční terapie u APL u 115 pacientů. Při použití heparinu byla incidence fatálních hemoragií jednoznačně menší, ve skupině neléčené heparinem zemřelo 25% pacientů pro fatální hemoragie během 1. týdne léčby [24]. Výsledky této práce jsou bohužel zavádějící,

protože tak vysoká mortalita byla s vysokou pravděpodobností způsobena neadekvátní substituční a podpůrnou terapií.

Do roku 1999 byla koagulopatii u APL věnována řada prací, ale její přesná příčina zůstávala nejasná. Obecně bylo přijímáno, že jde o konzumpční koagulopatii způsobovanou uvolňováním prokoagulačních látek z granul promyelocytů, a pro tento názor hovořily i výsledky řady prací. Gralnick a Abrell referovali o signifikantní prokoagulační aktivitě lyzátu připraveného z leukocytů od pacientů s APL. Prokoagulační aktivita byla lokalizována do granul promyelocytů [25]. Bauer a Rosenberg prokázali vysokou intravaskulární tvorbu trombinu u pacientů s nově diagnostikovanou APL na základě měření koncentrace inaktivního fragmentu F_{1+2} protrombinu (F_{1+2}) vznikajícího při tvorbě trombinu, komplexu trombin-antitrombin (TAT) a fibrinopeptidu A (FPA). Koncentrace všech tří ukazatelů byly u pacientů s APL výrazně zvýšeny a další výrazný nárůst hodnot F_{1+2} a TAT byl pozorován po zahájení chemoterapie. Podání chemoterapie a zahájení antikoagulační terapie heparinem vedlo po 36 hod ke snížení FPA téměř k normě, zatímco hodnoty F_{1+2} a TAT se nezměnily [26].

Na druhé straně se objevila řada důkazů, které nenasvědčily pro konzumpční koagulopatii jako příčinu koagulopatie u APL. Při měření poloměru ^{51}Cr značených a transfundovaných trombocytů a ^{125}I značeného fibrinogenu po podání pacientům s APL zjistili Bennett et al, že zatímco přežívání trombocytů bylo normální, poloměr fibrinogenu byl nápadně zkrácen. To spíše svědčilo pro primární fibrinolýzu než pro DIK [27]. Pro DIK rovněž nenasvědčily nálezy prakticky normálních plazmatických hladin antitrombinu a proteinu C u pacientů s APL i při rozvinuté koagulopatii [28]. Řada autorů se přiklání k vysvětlení, že koagulopatie u APL je kombinací fibrinolýzy a konzumpční koagulopatie, která se stupňuje po podání chemoterapie, při

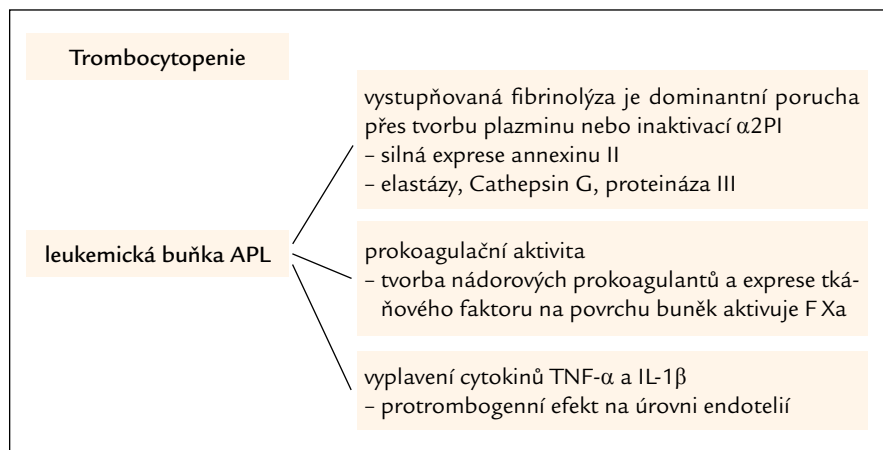


Schéma 1. Přehled mechanismů poruch hemostázy u APL [43].

níž se z granulí maligních promyelocytů uvolňují prokoagulační faktory. Postupně se však množily další důkazy, že koagulopatie u APL je spíše než konzumpcí vyvolána fibrinolýzou. Sakata et al srovnávali koncentrace antitrombinu (AT), proteinu C (PC) a plazminogen-aktivátor inhibitoru 1 (PAI-1) u pacientů s konzumpční koagulopatií při sepsi a u pacientů s APL bez současné sepse. Hladina AT a PC byla u pacientů s APL méně snížená než u ostatních pacientů a v této skupině byla rovněž přítomná výrazná fibrinolýza, která nebyla jednoduše vysvětlitelná jako obvyklá sekundární fibrinolýza. Heparin u těchto pacientů navíc neměl pozitivní vliv na krvácivou diatézu [29].

Také další práce dokazovaly, že koagulopatie u APL je provázána nízkou plazmatickou hladinou plazminogenu, α_2 -plazmin-inhibitoru (α_2 PI) a PAI-1, normální hladinou antitrombinu či proteinu C a dalšími abnormálními, svědčícími jednoznačně pro excesivní fibrinolýzu [28,30–32].

V roce 1999 Menellová et al studovali expresi a vliv annexinu II na koagulaci u pacientů s APL a jinými leukemiemi. Annexin II (dříve také calpactin I, p36) je receptorem pro plazminogen a aktivátor plazminogenu (t-PA) a je přítomný na povrchu makrofágů a endoteliálních buněk a na některých nádorových buňkách. Annexin II je kofaktorem t-PA a výsledkem je přibližně 60krát rychlejší tvorba plaz-

minu. Tato reakce navíc probíhá na povrchu buněk, kde je plazmin chráněn před inaktivací prostřednictvím α_2 PI, který produkují játra. Za normálních okolností je plazmin uvolněný do oběhu rychle ireverzibilně vyvázan α_2 PI. Buňky t(15;17) pozitivní APL exprimují abnormálně vysoké množství annexinu II a uvedený mechanismus vede k masivní intravaskulární produkci plazminu. Velmi rychle dochází ke spotřebování α_2 PI a nahromadění plazminu v oběhu, což má za následek vystupňovanou a nekontrolovanou fibrinolýzu s rozvojem hemoragické diatézy [32]. Hyperleukocytóza u APL zvyšuje navíc pravděpodobně závažnost celého procesu nejen větší produkcí plazminu, ale také další inaktivací α_2 PI elastázou uvolňovanou z leukocytů [33].

Dalším důkazem svědčícím pro uvedený mechanismus vzniku koagulopatie u APL bylo potlačení aktivity fibrinolýzy u t(15;17) pozitivní APL protilátkou proti annexinu II a také fakt, že projevy fibrinolýzy bylo možné navodit u buněk t(15;17) negativní APL transfekcí cDNA pro annexin II [32]. V době práce Menellové již bylo známo, že koagulopatie u APL odeznívá během 5–7 dní po zahájení léčby ATRA, kdy se začne normalizovat hladina fibrinogenu a α_2 PI [34]. ATRA přitom nepůsobí degradaci annexinu II, ale ovlivňuje negativně jeho expresi, kdy se v buňkách APL působením ATRA snižuje množství mRNA pro annexin II

na polovinu už po 12–18 hod. To plně odpovídá poločasů annexinu II, který je přibližně 15 hod [35]. Z uvedeného vyplývá, že použití antifibrinolytik je v úvodu terapie APL opodstatněné a spíše než heparin má potenciál snížit výskyt fatálních hemoragických příhod. Přesto na některých pracovištích přetrvává obava z použití antifibrinolytik s poukazem na vysoké riziko tromboembolických příhod při jejich použití. Na rozdíl od hemoragických příhod se však tromboembolické komplikace v úvodu léčby APL vyskytují ojediněle, jsou popsány i v době před používáním antifibrinolytik a nejsou žádné informace o tom, že by se jejich incidence s používáním antifibrinolytik zvýšila [36–38]. Význam použití antifibrinolytik nepřímě dokládá i pilotní studie indukce AIDA italské skupiny GIMEMA, ve které pacienti nedostávali heparin a trombocyty byly substituovány pouze při poklesu pod $20 \times 10^9/l$. Kyselina tranexamová byla podávána u 70 % pacientů a žádný pacient přitom nezemřel na krvácivé komplikace [39].

Přehled mechanismů poruch hemostázy u APL uvádí schéma 1.

Jaký je současný pohled na koagulopatii u APL a její léčbu? Jak už bylo řečeno, indukční terapie typu AIDA je v současnosti určitým standardem a navodí kompletní remisi prakticky u všech pacientů s t(15;17) pozitivní APL. Z analýzy skupiny PETHEMA vyplývá, že přibližně 3 % pacientů zemrou na krvácivé komplikace ještě před zahájením léčby. Během indukční léčby je krvácení příčinou smrti u dalších 5 % pacientů, polovina těchto pacientů přitom umírá do týdne od zahájení terapie [40]. Při podávání ATRA přitom dochází k úpravě koagulace obvykle do týdne.

Závěr

Na několika místech je v tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství zmíněno, že diagnóza APL je bez jakékoli pochybnosti hematologickou emergencí. Tato skutečnost vyplývá především z pří-

tomnosti závažné koagulopatie kombinující konzumpci s hyperfibrinolýzou. Proto bychom závěrem chtěli zdůraznit několik následujících věcí. Je evidentní, že léčba pomocí ATRA by měla být zahájena do nejdříve, tedy již při podezření na APL, a otálení se zahájením léčby (např. čekání na výsledek vyšetření PML/RAR α) znamená pro pacienta zbytečné riziko. Součástí podpůrné léčby má být během nejméně prvních 7–10 dnů, lépe do vymizení klinických a laboratorních známek koagulopatie, intenzivní transfuzní terapie vedená tak, aby koncentrace fibrinogenu nepoklesla pod 1,5 g/l a trombocyty neklesly pod $30 \times 10^9/l$. Obecně se doporučuje substituovat fibrinogen ve formě mražené plazmy, která obsahuje i jiné produkty snižující riziko krvácení (α 2PI), pouze u pacientů se sníženou tolerancí objemové zátěže lze kombinovat v substituci plazmu s koncentráty fibrinogenu. U nemocných s vyšším rizikem krvácivých komplikací – tedy např. u pacientů s leukocytózou, ve vyšším věku, s výrazně abnormálním koagulogramem, s projevy renální insuficience – je rozhodně vhodnější udržovat koncentraci trombocytů nad $50 \times 10^9/l$. Během prvních dvou týdnů léčby se také doporučuje udržovat hladinu hemoglobinu nad 85–90 g/l [3,40–42]. Pro upřesnění dodáváme, že uvedené koncentrace trombocytů a fibrinogenu nejsou prahem pro převod transfuzního přípravku, ale jedná se o nepodkročitelné hranice v rámci postupu lege artis a substituční a transfuzní léčba má být vedena tak, aby nemohlo dojít k poklesu pod uvedené hodnoty. To mimo jiné znamená, že je nutné velmi pečlivě sledovat dynamiku koagulace a krevního obrazu, a vyšetření je tedy vhodné provádět 2krát (!) denně a v některých případech dokonce i častěji. Přínos heparinu, kyseliny tranexamové či jiných antikoagulancií a antifibrinolytik nebyl dosud jednoznačně ověřen, a jejich použití u pacientů léčených mimo klinické studie tedy zůstává na rozhodnutí ošetřujícího lékaře.

Literatura

1. Castaigne S, Chomienne C, Daniel MT et al. All-trans retinoic acid as a differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia. I. Clinical Results. *Blood* 1990; 76: 1704–1709.
2. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G et al. The “retinoic acid syndrome” in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1992; 117: 292–296.
3. Frankel SR, Eardley A, Heller G et al. All-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia. Results of the New York study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 278–286.
4. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S et al. Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group. *Blood* 1993; 82: 3241–3249.
5. Vahdat L, Maslak P, Miller WH et al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PML/RAR- α isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood* 1994; 84: 3843–3849.
6. De Botton S, Dombret H, Sanz M 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: 2712–2718.
7. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoid acid syndrome. *Blood* 2000; 95: 90–95.
8. Matikainen S, Tapiovaara H, Vaheri A et al. Activation of interleukin-1 beta gene expression during retinoic acid-induced granulocytic differentiation of promyeloid leukemia cells. *Cell Growth Differ* 1994; 5: 975–982.
9. Di Noto R, Schiavone EM, Ferrara F et al. All-trans retinoic acid promotes a differential regulation of adhesion molecules on acute myeloid leukemia blast cells. *Br J Haematol* 1994; 88: 247–255.
10. Cavenagh JD, Gordon-Smith EC, Gibson FM et al. Acute myeloid leukemia blast cells bind to human endothelium in vitro utilizing E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1). *Br J Haematol* 1993; 85: 285–291.
11. Stucki A, Rivier AS, Gikic M et al. Endothelial cell activation by myeloblasts: molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination. *Blood* 2001; 97: 2121–2129.
12. Steeber DA, Tang ML, Green NE et al. Leukocyte entry into sites of inflammation requires overlapping interactions between the L-selectin and ICAM-1 pathways. *J Immunol* 1999; 163: 2176–2186.
13. Rodriguez-Cimadevilla JC, Beauchemin V, Villeneuve L et al. Coordinate secretion of interleukin-1 beta and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by the blast cells of acute myeloblastic leukemia: role of interleukin-1 as an endogenous inducer. *Blood* 1990; 76: 1481–1489.
14. Oster W, Cicco NA, Klein H et al. Participation of the cytokines interleukin 6, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin 1-beta secreted by acute myelogenous leukemia blasts in autocrine and paracrine leukemia growth control. *J Clin Invest* 1989; 84: 451–457.
15. Delwel R, van Buitenen C, Salem M et al. Interleukin-1 stimulates proliferation of acute myeloblastic leukemia cells by induction of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor release. *Blood* 1989; 74: 586–593.
16. Sanz MA, Martín G, González M et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004; 103: 1237–1243.
17. Didisheim P, Trombold JS, Vandervoort LE et al. Acute promyelocytic leukemia with fibrinogen and factor V deficiencies. *Blood* 1964; 23: 717–728.
18. Drapkin RL, Gee TS, Dowling MD et al. Prophylactic heparin therapy in acute promyelocytic leukemia. *Cancer* 1978; 41: 2484–2490.
19. Cordonnier C, Vernant JP, Brun B et al. Acute promyelocytic leukemia in 57 previously untreated patients. *Cancer* 1985; 55: 18–25.
20. Rodeghiero F, Avisati G, Castaman G et al. Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. *Blood* 1990; 75: 2112–2117.
21. Goldberg MA, Ginsburg D, Mayer RJ et al. Is heparin administration necessary during induction chemotherapy for patients with acute promyelocytic leukemia? *Blood* 1987; 69: 187–191.
22. Keane TJ, Gorman AM, O’Connell LG et al. Epsilon-amino-caproic acid in the management of acute promyelocytic leukaemia. *Acta Haematol* 1976; 56: 202–204.
23. Avisati G, ten Cate JW, Büller HR et al. Tranexamic acid for control of haemorrhage in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet* 1989; 2: 122–124.
24. Hoyle CF, Swirsky DM, Freedman L et al. Beneficial effect of heparin in the management of patients with APL. *Br J Haematol* 1988; 68: 283–289.
25. Gralnick HR, Abrell E. Studies of the procoagulant and fibrinolytic activity of

promyelocytes in acute promyelocytic leukemia. *Br J Haematol* 1973; 24: 89–99.

26. Bauer KA, Rosenberg RD. Thrombin generation in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1984; 64: 791–796.

27. Bennett M, Parker AC, Ludlam CA. Platelet and fibrinogen survival in acute promyelocytic leukemia. *Brit Med J* 1976; 2: 565.

28. Awisati G, ten Cate JW, Sturk A et al. Acquired alpha-2-antiplasmin deficiency in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1988; 70: 43–48.

29. Sakata Y, Murakami T, Noro A et al. The specific activity of plasminogen activator inhibitor-1 in disseminated intravascular coagulation with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1991; 77: 1949–1957.

30. Sterrenberg L, Haak HL, Brommer EJ et al. Evidence of fibrinogen breakdown by leukocyte enzymes in a patient with acute promyelocytic leukemia. *Haemostasis* 1985; 15: 126–133.

31. Imaoka S, Ueda T, Shibata H et al. Fibrinolysis in patients with acute promyelocytic leukemia and disseminated intravascular coagulation during heparin therapy. *Cancer* 1986; 58: 1736–1738.

32. Menell JS, Cesarman GM, Jacovina AT et al. Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340: 994–1004.

33. Brower MS, Harpel PC. Proteolytic cleavage and inactivation of α_2 -plasmin inhibitor and C1 inactivator by human polymorphonuclear leukocyte elastase. *J Biol Chem* 1982; 257: 9849–9854.

34. Kawai Y, Watanabe K, Kizaki M et al. Rapid improvement of coagulopathy by all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol* 1994; 46: 184–188.

35. Zokas L, Glenney JR Jr. The calpactin light chain is tightly linked to the cytoskeletal form of calpactin I: studies using monoclonal antibodies to calpactin subunits. *J Cell Biol* 1987; 105: 2111–2121.

36. Levin MD, Betjes MG, V d Kwast TH et al. Acute renal cortex necrosis caused by arterial thrombosis during treatment for acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2003; 88: ECR21.

37. Hashimoto S, Koike T, Tatewaki W et al. Fatal thromboembolism in acute promyelocytic leukemia during all-trans retinoic acid therapy combined with antifibrinolytic therapy for prophylaxis of hemorrhage. *Leukemia* 1994; 8: 1113–1115.

38. Tsukada N, Wada K, Aoki S et al. Induction therapy with all-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia: a clinical study of 10 cases, including a fatal case with thromboembolism. *Intern Med* 1996; 35: 10–14.

39. Awisati G, Lo Coco F, Diverio D et al. AIDA (all-trans retinoic acid + idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: A Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) pilot study. *Blood* 1996; 88: 1390–1398.

40. Sanz MA, Tallman MS, Lo-Coco F. Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2005; 105: 3019–3025.

41. Sanz MA, Lo Coco F. Standard practice and controversial issues in front-line therapy of acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2005; 90: 840–845.

42. Adès L, Chevret S, Raffoux E et al. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5703–5710.

43. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. The impact of all-trans-retinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998; 91: 3093–3102.

MUDr. Zdeněk Kořístek

www.fnbrno.cz

e-mail: Zdenek.Koristek@seznam.cz

Doručeno do redakce: 9. 6. 2008

www.geriatrickarevue.cz