

## MIOSITIS SECUNDARIA A ÁCIDO TRANSRETINOICO DURANTE INDUCCIÓN EN LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

CRISTIAN L. RODRÍGUEZ<sup>1,2</sup>, MARTÍN MILANESIO<sup>1,2</sup>, ANA R. MONTIVERO<sup>1,2</sup>,  
MARÍA B. CASTRO<sup>1,2</sup>, ANA L. BASQUIERA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología y Hematología, Hospital Privado Universitario de Córdoba,

<sup>2</sup>Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba, Córdoba, Argentina

**Dirección postal:** Cristian L. Rodríguez, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Av. Naciones Unidas 346, 5016 Córdoba, Argentina

**E-mail:** lemarodr2015@gmail.com

**Recibido:** 10-IV-2024

**Aceptado:** 22-XI-2024

### Resumen

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo específico de leucemia mieloide aguda (LMA) que se caracteriza por la presencia de la translocación 15;17 que genera el gen de fusión PML/RARalfa. El tratamiento de inducción de primera línea incluye la combinación de ácido transretinoico (ATRA) y trióxido de arsénico, con la cual se logran tasas de respuesta completa mayores al 90%. Si bien la combinación es muy efectiva, existen reacciones adversas asociadas al tratamiento, dentro de las que se incluyen el síndrome de diferenciación celular, cefalea, fatiga, elevación de triglicéridos y miositis. Esta última es infrecuente y se manifiesta por dolor muscular intenso pocos días luego de iniciado el tratamiento con ATRA. Los valores de creatina-fosfoquinasa (CPK) no siempre están elevados y esto puede dificultar el diagnóstico, con retraso en el tratamiento y mayor riesgo de complicaciones.

Reportamos el caso de una mujer con LPA que durante la fase de inducción del tratamiento presentó miositis de músculos pelvianos y extremidades inferiores, secundaria a administración de ATRA. El cuadro se resolvió tras la administración de corticoides y suspensión temporaria de ATRA, sin recurrencia tras su reinicio.

**Palabras clave:** leucemia promielocítica aguda, miositis, retinoides, mialgia

### Abstract

*Myositis secondary to all-transretinoic acid during induction in acute promyelocytic leukemia*

Acute promyelocytic leukemia (APL) is a specific subtype of acute myeloid leukemia (AML) characterized by the presence of the 15;17 translocation, that generates the PML/RARalpha fusion gene. First-line induction treatment includes the combination of all-transretinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide, with which complete response rates greater than 90% are achieved. Although the combination is very effective, there are adverse reactions associated with the treatment, which include cellular differentiation syndrome, headache, fatigue, elevated triglycerides, and myositis. The latter is rare and is manifested by intense muscle pain a few days after starting ATRA. Creatine phosphokinase (CPK) values are not always elevated and this can make diagnosis difficult with delayed treatment and increased risk of complications.

We report the case of a woman with APL who, during the induction phase of treatment, presented myositis of the pelvic muscles and lower extremities secondary to the administration of ATRA. The condition resolved after the administration of corticosteroids and temporary suspension of ATRA, with no recurrence after its restart.

**Key words:** acute promyelocytic leukemia, myositis, retinoids, myalgia

La leucemia promielocítica aguda (LPA) representa aproximadamente el 10-15% de todas las leucemias mieloides agudas (LMA) y se caracteriza por la presencia de una translocación cromosómica equilibrada entre los cromosomas 15 y 17 (t15;17) que genera la proteína de fusión PML-RARA. Esta proteína de fusión genera un bloqueo en la diferenciación celular mieloide, con un freno a nivel del estadio de promielocitos<sup>1</sup>.

El tratamiento de primera línea incluye la combinación de ácido transretinoico (ATRA) y trióxido de arsénico (ATO), con el cual se logran tasas de respuesta completa posterior a inducción cercanas al 100%, con una sobrevida libre de progresión a largo plazo mayor al 90%, por lo cual es considerada actualmente la leucemia aguda con mayor tasa de curación<sup>1</sup>.

A pesar de su papel incuestionable en el manejo de la LPA, se han observado diferentes efectos adversos relacionados a la combinación de ATRA y ATO, dentro de los que se destacan por su frecuencia el síndrome de diferenciación (SD), elevación de enzimas hepáticas y prolongación del intervalo QTc<sup>1,2</sup>.

Un evento adverso secundario a ATRA observado con menor frecuencia es la miositis. Se caracteriza por dolor muscular intenso posterior al inicio de ATRA y suele manifestarse durante los primeros días de iniciado el tratamiento. En ciertas ocasiones el aumento de la creatina-fosfoquinasa (CPK) suele ser poco llamativo y esto puede retrasar el diagnóstico<sup>3,4</sup>.

El tratamiento consiste en administración de corticoides y suspensión inmediata y temporal de ATRA por lo que es de suma importancia conocer este efecto adverso poco frecuente<sup>5</sup>.

Describimos una paciente con LPA que durante la fase de inducción del tratamiento presentó miositis secundaria a la administración de ATRA. El cuadro se resolvió tras la administración de corticoides y suspensión temporaria de ATRA, sin recurrencia tras su reinicio.

### Caso clínico

Mujer de 41 años con antecedente de cáncer de mama con mastectomía parcial, radioterapia localizada y posteriormente tratamiento con letrozol y leuprolide, tres años previos a la consulta actual.

Consultó por gingivorragia y petequias espontáneas en cuatro extremidades, de tres días de evolución. Al in-

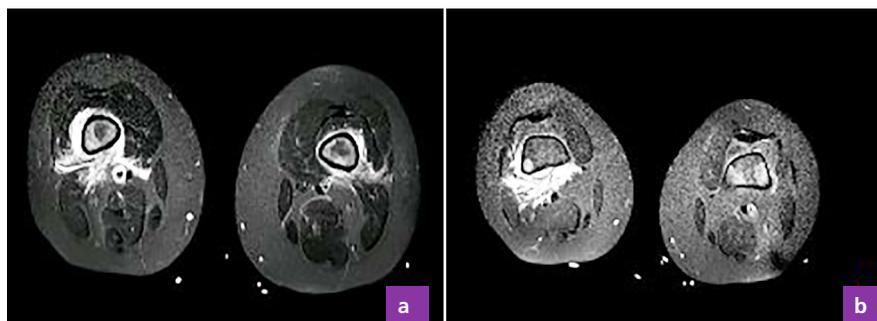
greso presentaba una temperatura de 37.9°C con resto de signos vitales normales. Al examen físico se constataron petequias en las cuatro extremidades y púrpura húmeda. No se observaban adenopatías ni visceromegalias. El hemograma arrojó los siguientes resultados: glóbulos blancos 1000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 9 g/dL (normocítica normocrómica con valor de reticulocitos normales) y plaquetas 18 000/mm<sup>3</sup>. Tenía un tiempo de protrombina de 15 segundos, índice internacional normalizado (RIN) 1.19, tiempo de tromboplastina parcial activado con caolín (KPTT) 23 segundos y fibrinógeno 296 mg/dL. Su función renal y hepática eran normales.

Debido a su pancitopenia se realizó punción aspiración de médula ósea con biopsia. En el medulograma se observó infiltración masiva por promieloblastos que luego fueron confirmados por citometría de flujo. Se solicitó hibridación fluorescente *in situ* (FISH) para translocación 15;17 la cual resultó positiva, se realizó el estudio de PCR transcritos de fusión largos bcr1, bcr2 y transcripto corto bcr3 PML-RARA, confirmando el diagnóstico de LPA de riesgo estándar. Inició tratamiento con ATRA a 45 mg/m<sup>2</sup> día vía oral y ATO 0.15 mg/kg/día endovenoso. Al décimo día de iniciado ATRA, la paciente inició con dolor intenso (10/10) en glúteos y muslos de manera bilateral y simétrica. Al examen físico se encontraba afebril y presentaba dolor ante la palpación superficial de ambos glúteos y cara anterior y posterior de ambos muslos, asociado a debilidad muscular proximal de ambos miembros inferiores. La piel de los sitios dolorosos no mostraba alteraciones y la sensibilidad de las extremidades estaba conservada. Los pulsos arteriales periféricos de miembros inferiores eran normales. El valor de CPK era normal. Se solicitó una ecografía con Doppler venoso de ambos miembros inferiores que descartó la presencia de trombosis venosa y posteriormente una resonancia de pelvis y miembros inferiores, donde se observaron lesiones compatibles con fascitis-miositis de región distal de ambos muslos (Fig. 1a y 1b).

Ante la sospecha diagnóstica de miositis inducida por ATRA, se indicó dexametasona endovenosa 10 mg cada 12 horas por 3 días y suspensión transitoria de ATRA. A las 24 horas de suspensión de ATRA mostró mejoría clínica notable y tras tres días de suspensión el cuadro se resolvió, por lo que se reanudó el tratamiento con ATRA sin volver a presentar interurrencias. La paciente logró respuesta morfológica completa tras la inducción y actualmente se encuentra en remisión molecular tras haber finalizado su tratamiento hace 7 meses.

La paciente firmó el correspondiente consentimiento informado para la publicación del caso.

**Figura 1a y b** | Resonancia magnética sin contraste, corte axial, que muestra región distal de ambos muslos con edemas y líquido en territorio de fascias profundas, compatible con fascitis/miositis



## Discusión

ATRA constituye la base del tratamiento para LPA, con tasas de respuesta completa mayores al 90%, por lo que su utilidad en esta enfermedad es altamente efectiva e indiscutible, pero no exenta de reacciones adversas, dentro de las que destaca, por su frecuencia y gravedad, el síndrome de diferenciación<sup>1,2</sup>. Otra reacción adversa a ATRA reportada con menor frecuencia es la miositis. La misma suele aparecer entre la primera y tercera semana de iniciado el ATRA y clínicamente se caracteriza por dolor muscular, siendo los músculos de extremidades inferiores los afectados con mayor frecuencia, generalmente de manera bilateral y simétrica<sup>6</sup>. En ciertos casos puede estar asociada a fiebre, síndrome de diferenciación y síndrome de Sweet<sup>7</sup>. Dado el riesgo trombo-hemorrágico de LPA y de la clínica, se debe solicitar ecografía Doppler de miembros inferiores para descartar trombosis venosa profunda. En nuestra paciente, al igual que lo citado en la bibliografía, el dolor muscular fue el síntoma principal, que inició tras 10 días de ATRA y afectando a las extremidades inferiores de manera bilateral y simétrica. La ecografía Doppler descartó la presencia de hematoma o trombosis venosa.

Cabe destacar que los valores de CPK pueden estar levemente elevados o incluso en ocasiones ser normales, por lo que este marcador no debe descartar la sospecha clínica, la cual debe ser corroborada mediante resonancia magnética que confirmará la presencia de inflamación del tejido muscular<sup>8</sup>. La biopsia muscular raramente fue realizada en los casos reportados. En nuestra paciente, los valores de CPK se encontraban

eran normales y posteriormente la resonancia magnética nos permitió confirmar la sospecha clínica.

El tratamiento consiste en la administración de esteroides durante un tiempo corto. Dada la escasa cantidad de casos comunicados, la dosis y duración del tratamiento con esteroides es variable<sup>3,8</sup>. Si bien existen casos en los cuales el ATRA no fue discontinuado<sup>8</sup>, en la mayoría de las comunicaciones, el ATRA se discontinúa hasta la resolución del cuadro. Esta suspensión temporaria no afecta la efectividad del tratamiento y la recurrencia tras su reintroducción es extremadamente rara<sup>3,6</sup>. En el caso presentado, se decidió inicio inmediato de dexametasona endovenosa junto con suspensión de ATRA hasta la resolución de síntomas, la cual ocurrió tras tres días de iniciado el tratamiento específico. Tras la reintroducción de ATRA, la paciente no volvió a presentar recurrencia, similar a lo citado en la bibliografía.

A través de la base de datos científica PubMed, en idioma español e inglés, se encontraron 16 casos de miositis secundaria a ATRA en LPA, desde los años 1994 a 2024, los que se resumen en la Tabla 1<sup>3-16</sup>. El 62% de los pacientes eran mujeres, con una mediana de edad de 29 años (5-51). En el 100% la complicación se presentó durante la fase de inducción de la enfermedad, con una mediana de días desde inicio de ATRA hasta aparición de complicación de 18 días (5-28). En 13/15 pacientes se describía la clínica, y el 100% de ellos presentaba dolor muscular y 9/12 fiebre al debut de la miositis. Los músculos más afectados fueron los de miembros inferiores (100%), siendo bilateral en el 60%. En 11 casos

**Tabla 1** | Resumen de casos publicados de miositis secundaria a ácido transretinoico en leucemia promielocítica aguda (1994-2024)

Primer autor	Sexo	Edad (años)	Días tras inicio de ATRA	Clínica	Sitios afectados	CPK	Tratamiento	Días de suspensión de ATRA	Recorre
Miranda <sup>9</sup>	M	33	18	DM, FI y EN	MIB	E	Dexame- tazona + susp. ATRA	No reinic	No
Christ <sup>10</sup>	F	28	9	NR	MIU	NR	NR	NR	NR
Christ <sup>10</sup>	F	48	17	NR	MIU	NR	NR	NR	NR
Van Der Vliet <sup>6</sup>	M	39	18	DM y FI Síndrome de Sweet	MIB	N	Dexame- tazona + suspens ATRA	2	No
Van Der Vliet <sup>6</sup>	F	35	20	DM y FI Síndrome de Sweet	MIB	E	Dexame- tazona + suspens ATRA	1	Sí
Melinkeri <sup>7</sup>	F	6	10	DM y FI Síndrome de Sweet	MIU MSU	NR	Predniso- lona + suspens ATRA	4	No
Martínez- Chamorro <sup>11</sup>	F	28	23	NR	MIB	N	NR	NR	NR
Chan <sup>3</sup>	M	27	16	DM y FI	MIB	E	Prednisona + suspens ATRA	Reinic en consoli- dación	No
Fabbiano <sup>4</sup>	M	45	24	DM y FI Miocardio	MIB	E	Prednisona + suspens ATRA	Reinic en consoli- dación	No
Kannan <sup>5</sup>	F	18	NR	DM y FI	MIU	NR	Dexame- tazona + suspens ATRA	NR	No
Citak <sup>12</sup>	F	11	5	DM	MIB MSB	N	Dexame- tazona	No suspende	No
Oliveira <sup>13</sup>	M	29	21	DM y FI	MIU	N	Dexame- tazona + suspens ATRA	Reinic en consoli- dación	No
Manglani <sup>14</sup>	F	5	10	DM	MIB	NR	Dexame- tazona + suspens ATRA	2	No
Yu <sup>15</sup>	F	51	22	DM y FI	MIB	N	Suspens ATRA	NR	NR
Pecker <sup>8</sup>	M	15	28	DM	MIU	N	Dexame- tazona	No sus- pende	NR
Junqueira <sup>16</sup>	M	36	24	DM	MIU	N	Dexame- tazona + suspens ATRA	4	No
Actual (2024)	F	41	10	DM	MIB	N	Dexame- tazona + suspens ATRA	3	No

LPA: leucemia promielocítica aguda; ATRA: ácido transretinoico; CPK: creatina-fosfocinasa; M: masculino; F: femenino; NR: no reportado; DM: dolor muscular; FI: fiebre; EN: eritema nodoso; E: elevada; N: normal; MIB: miembros inferiores bilateral; MIU: miembro inferior unilateral; MSB: miembros superiores bilateral; MSU: miembro superior unilateral; RC: respuesta completa; suspens: suspensión; reinic: reinició

se informó sobre valores de CPK, solo el 40% de ellos presentaban valores elevados. En el 100% el diagnóstico se confirmó con resonancia magnética y la biopsia muscular solo fue realizada en un caso. En 13/16 pacientes se informó sobre el tratamiento recibido. Dentro de este grupo, a excepción de un caso, todos recibieron esteroides, aunque el tipo de esteroide, dosis y días de administración fue heterogéneo. Todos, a excepción de dos pacientes, suspendieron temporalmente ATRA. Salvo un caso, todos volvieron a reiniciar ATRA tras la suspensión. Solamente hubo un caso de recurrencia que tras una nueva

dosis de esteroides no volvió a recurrir. Dentro de los casos que informaron la respuesta tras la inducción (10/16), el 100% logró remisión morfológica. Ningún paciente falleció a causa de la complicación.

Como conclusión, la miositis por ATRA es una complicación infrecuente durante el tratamiento de LPA, la misma puede cursar con valores normales de CPK, por lo que es de suma importancia conocerlo, ya que necesita un tratamiento específico para evitar complicaciones mayores.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *New Engl J Med* 2013; 369: 111–21.
- Stahl M, Tallman MS. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2019; 187: 157-62.
- Chan KH, Yuen SL, Joshua D. A case of all-trans retinoic acid-induced myositis in the treatment of acute promyelocytic leukaemia. *Clin Lab Haematol* 2005; 27: 399-401.
- Fabbiano F, Magrin S, Cangialosi C, Felice R, Mirto S, Pitrolo F. All-trans retinoic acid induced cardiac and skeletal myositis in induction therapy of acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2005; 129: 444-5.
- Kannan K, Khan HA, Jain R, Hussein SS, Dennison D. All-trans retinoic acid-induced myositis. *Br J Haematol* 2005; 131: 560.
- Van Der Vliet HJ, Roberson AE, Hogan MC et al. All-transretinoic acid-induced myositis: a description of two patients. *Am J Hematol* 2000; 63: 94–8.
- Melinkeri SR, Gupta RK, Dabadghao S. A Sweet-like syndrome manifesting as gingival hyperplasia and myositis without cutaneous involvement. *Ann Hematol* 2002; 81: 397-8.
- Pecker LH, Tsai J, Angiolillo A. All-trans retinoic acid-induced inflammatory myositis in a patient with acute promyelocytic leukemia. *Pediatr Radiol* 2014; 44: 1039-41.
- Miranda N, Oliveira P, Frade MJ, Melo J, Marques MS, Parreira A. Myositis with tretinoin. *Lancet* 1994; 344: 1096.
- Christ E, Linka A, Jacky E, Speich R, Marincek B, Schaffner A. Sweet's syndrome involving the musculoskeletal system during treatment of promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid. *Leukemia* 1996; 10: 731-4.
- Martínez-Chamorro C, Martínez E, Gil-Fernández JJ, Alonso A, Escudero A, Fernández-Rañada JM. ATRA-induced myositis in induction therapy of acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2002; 87: ECR08.
- Citak FE, Ezer U, Akkaya E, Ozbulbul N, Bahce M, Kurekci AE. All-trans-retinoic acid-induced myositis in a child with promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2006; 91: ECR35.
- Oliveira AC, Domingo-Domenech E, Arnan M, Gallardo D, Puig I, González-Barca E. All-trans retinoic acid-induced myositis in a case of acute promyelocytic leukaemia. *Int J Lab Hematol* 2008; 30: 254-5.
- Manglani MV, Balamurugan P. All-trans-retinoic acid (ATRA) induced myositis. *Indian Pediatr* 2009; 46: 912-3.
- Yu W, Burns CM. All-trans retinoic acid-induced focal myositis, synovitis, and mononeuritis. *J Clin Rheumatol* 2009; 15: 358-60.
- Atanazio MJ, Fonseca All-trans retinoic acid-induced myositis in a 36-year-old patient with acute promyelocytic leukaemia: Case report and literature review. *Hematol Transfus Cell Ther* 2024; 46: 72-6.