

Miocarditis secundaria al ácido holo-transretinoico en paciente pediátrico con leucemia promielocítica aguda

Myocarditis secondary to holo-transretinoic acid in a pediatric patient with acute promyelocytic leukemia

»Diego Iván Estupiñán Perico¹



»Daniel Eduardo Hurtado Sierra²



»María del Pilar Obregón Martínez³

»Angélica María Delgado Beltrán¹



»Lorena Marcela Villamizar Peña¹



»Sofía Valentina Barajas Soto¹



»Javier Alonso Vesga Vesga¹



»Jhon Alexander Pinzón Rodríguez¹



»Hanny Layneth Ferrer Mayorga¹



¹ Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

² Instituto del Corazón de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

³ Clínica San Luis, Bucaramanga, Colombia.

Recibido el 15 de junio de 2024; aceptado el 06 de diciembre de 2024

<https://doi.org/10.51643/22562915.704>

Resumen

Introducción: La leucemia promielocítica aguda es un tipo de leucemia mieloide aguda, cuyo tratamiento estándar es el uso de ácido holo-trans-retinoico total (ATRA), junto a combinaciones de quimioterapia. Se han reportado efectos adversos con el ATRA, sin embargo, las consecuencias a nivel cardiovascular aún no han sido reportadas en Colombia, constituyendo este el primer caso de miocarditis por ATRA en Colombia, durante el tratamiento de una paciente con leucemia promielocítica aguda. **Caso clínico:** paciente femenina escolar que ingresa con bicitopenia y cambios en la citometría de flujo compatibles con LPA, con confirmación genética por FISH para traslocación ^{15;17}. Se inicia manejo con ATRA a 30 mg/m²/día e idarrubicina; tras veinte días de manejo persistía la trombocitopenia con alteración de los tiempos de coagulación, por lo que se ajustó dosis del ATRA a 40 mg/m²/día, posterior a lo cual presenta dolor torácico, inestabilidad hemodinámica, alteración hidroelectrolítica, elevación de troponina y péptido atrial. Se realizó ecocardiograma evidencián-

* **Autor para correspondencia:** Diego Estupiñán. Universidad Industrial de Santander.

Correo electrónico: diegoestupinan@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.704>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

dose alteración de la contracción miocárdica, insuficiencia valvular e infiltrado alveolar en radiografía torácica. Debido a los hallazgos clínicos, de laboratorio e imagenológicos se consideró miocarditis por ATRA. **Conclusión:** la terapia con ATRA puede considerarse segura y con pocos efectos adversos, sin embargo, dosis mayores en población pediátrica pueden asociarse a clínica de dolor torácico, elevación de biomarcadores cardíacos, así como a cambios ecocardiográficos que deben alertar a los profesionales de una posible alteración miocárdica. No obstante, se debe descartar el diagnóstico diferencial de síndrome de diferenciación por ATRA como otro posible causante, dada su mayor prevalencia reportada en la literatura.

Palabras clave: miocarditis; tretinoína; leucemia mieloide aguda; trombocitopenia; leucemia promielocítica; quimioterapia.

Abstract

Introduction: Acute promyelocytic leukemia is a type of acute myeloid leukemia, the standard treatment for which is the use of ATRA in combination with chemotherapy. Adverse effects have been reported with the use of ATRA, however, cardiovascular consequences have not yet been reported in Colombia, making this the first case of myocarditis due to ATRA in Colombia, during the treatment of a patient with acute promyelocytic leukemia. **Clinical case:** Female school patient admitted with bicytopenia and changes in flow cytometry compatible with APL. With genetic confirmation by FISH for translocation ^{15;17}. Treatment was started with ATRA at 30 mg/m²/day and idarubicin. After twenty days of treatment, thrombocytopenia with altered coagulation times persisted, so the ATRA dose was adjusted to 40 mg/m²/day, after which the patient presented chest pain, hemodynamic instability, hydroelectrolytic alteration, elevated troponin and atrial peptide. An echocardiogram was performed, showing altered myocardial contraction, valvular failure and alveolar infiltrate on chest x-ray. Given the clinical, laboratory and imaging findings, ATRA myocarditis was considered. **Conclusion:** ATRA therapy can be considered safe and with few adverse effects, however, higher doses in the pediatric population can be associated with symptoms of chest pain, elevated cardiac biomarkers, as well as echocardiographic changes that should alert professionals of a possible myocardial alteration. However, the differential diagnosis of ATRA differentiation syndrome should be ruled out as another possible cause given its higher prevalence reported in the literature.

Keywords: myocarditis; tretinoin; acute myeloid leukemia; thrombocytopenia; promyelocytic leukemia; chemotherapy.

Introducción

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un tipo de leucemia mieloide aguda (LMA) que corresponde al 10-15 % de todos los casos nuevos de LMA.¹ La incidencia de LPA varía según el área geográfica, con mayores tasas reportadas en países como Brasil y Venezuela,

donde puede alcanzar hasta el 15 %. Anualmente se reportan alrededor de 800 casos nuevos en Estados Unidos.² En Colombia, un análisis de casos de LMA entre 1970 y 1999 encontró que el 1.7 % correspondía a LPA,³ y según la información presentada por el Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo en el 2018, de los 214 casos nuevos de LMA, se reportó que se usó ácido holo-trans-retinoico total (ATRA, por

sus siglas en inglés All-trans retinoic acid) en 14 de estos.³ En Estados Unidos de América, entre 4 y 8 % de niños con leucemias mieloides agudas tienen leucemia promielocítica aguda (LPA), mientras que en Latinoamérica se ha descrito una mayor incidencia de esta neoplasia (20-28 %).⁴ La presentación clínica de la LPA viene acompañada principalmente de sangrados, anemia, leucopenia, trombocitopenia y coagulopatías.^{1,2,3} El pilar del tratamiento para la LPA es el ATRA, junto con combinaciones de quimioterapia como daunorubicina, citarabina e idarubicina.²

La dosis estándar de ATRA, según el protocolo GIMEMA, es de 25 mg/m²/día dividido en dos dosis.⁵ Es importante destacar que su uso puede generar efectos adversos como el síndrome de diferenciación por ATRA, sobrecarga de líquidos no reconocida y coagulopatías. Adicionalmente, el uso de dosis superiores a las recomendadas (30 mg/m²/día hasta 40 mg/m²/día) podría asociarse con eventos adversos como la cardiotoxicidad, los cuales no han sido totalmente estudiados en la literatura.^{2,3} Por lo tanto, el objetivo de este reporte es describir el primer caso documentado de miocarditis asociada al uso de ATRA, en una paciente pediátrica con leucemia promielocítica aguda en Colombia.

Caso clínico

Paciente femenina de 10 años con clínica de dos meses de evolución caracterizada por equimosis espontáneas generalizadas, quien ingresa remitida a la institución con hemograma que reporta trombocitopenia severa (16.000 u/mcl), leucopenia (2550 u/mcl), anemia severa (hemoglobina en 7 g/dL), dímero D elevado (7.85 mg/l) y frotis de sangre periférica con 73 % de células inmaduras, tiempos de coagulación y fibrinógeno normales. Con lo anterior se indicaron pautas transfusionales respectivas para trombocitopenia y anemia severas.

Al examen físico de ingreso con equimosis generalizadas, sin visceromegalias, con gingivorragia. La biopsia de médula ósea y citometría de flujo de médula ósea (CMF MO), con reporte de 88 % de blastos mieloides compatibles con LPA, se estratificó como riesgo intermedio por recuento leucocitario al debut menor de 10.000 y recuento plaquetario menor de 40.000, realizando confirmación genética por FISH con translocación 15;17 positiva. Se tomó ecocardiograma al ingreso sin alteraciones con adecuada fracción de eyección.

Se inició manejo con ATRA a dosis de 30 mg/m²/día acompañado de quimioterapia endovenosa con idarubicina a dosis de 12 mg/m²/dosis (protocolo GIMEMA). Después del día veinte de inicio de ATRA, la paciente presentó emesis, distensión abdominal y dolor torácico de moderada intensidad, por lo que se realizó radiografía de tórax sugestiva de neumomediastino, hallazgo descartado posteriormente por tomografía axial computarizada (TAC) de tórax simple y contrastado, sin evidencia de cambios isquémicos en el electrocardiograma. La sintomatología referida fue interpretada en ese momento como un evento secundario a reflujo gastroesofágico, optimizando la protección gástrica.

Ante la persistencia de trombocitopenia severa (14.000 u/mcl), asociada a leve prolongación del tiempo de protrombina (PT) e INR, que sugerían poca respuesta al manejo dado, se consideró ajustar dosis de ATRA a 40 mg/m²/día. Después de cinco horas de recibir la nueva dosis de ATRA la paciente manifiesta epigastralgia y dolor torácico progresivos sin respuesta a analgésicos, posteriormente con hipotensión, taquicardia, disnea, diaforesis, llenado capilar lento y somnolencia, sin evidencia de fiebre, con parámetros de control que evidenciaron hipokalemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia e hipocalcemia leves, ferritina y dímero D elevados, anemia severa (6.9 g/dL), troponina I marcadamente elevada (1537 ng/ml) y péptido atrial

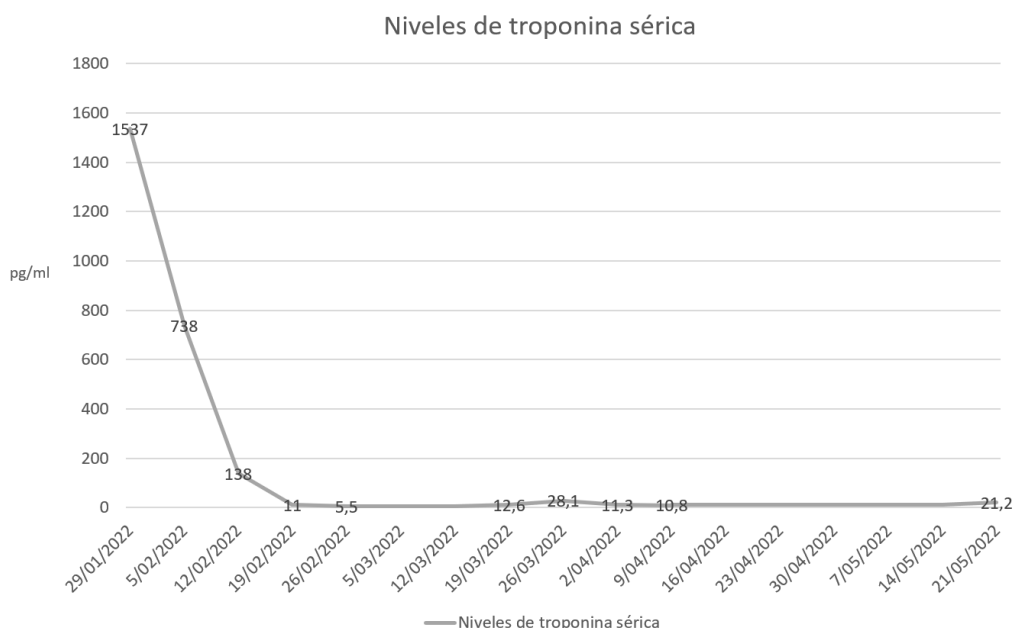
natriurético elevado (708 pg/ml). El ecocardiograma transtorácico mostró disminución en la contractilidad global, FEVI límítrofe de 56 %, insuficiencia mitral, tricuspídea y pulmonar leve sin hipertensión pulmonar. La radiografía de tórax evidenció opacidad en base pulmonar derecha sugestiva de infiltrado alveolar. Requirió suplementación de oxígeno por cánula nasal a 1 l/min, rescate hídrico con tres bolos de cristaloides a 20 cc/kg y soporte transfusional con 1 UGRE; sin embargo, ante persistencia de hipotensión se decidió trasladar a unidad de cuidados intensivos pediátricos. Se inicia tratamiento antibiótico de amplio espectro ante sospecha de neumonía y se suspende el ATRA por una sospecha inicial de síndrome de diferenciación, el cual fue descartado ante ausencia de criterios clínicos y paraclínicos. Presentó mejoría del estado general con corrección progresiva de alteraciones hematológicas. El servicio de cardiología pediátrica consideró que la paciente tenía una alta probabilidad de miocarditis por ATRA, teniendo en cuenta la marcada elevación de la troponina y la alteración global en la contractilidad miocárdica, comparando el estudio de

ingreso con respecto al control.

Se solicitó resonancia magnética cardíaca contrastada con gadolinio, la cual se realizó diez días posterior al evento de descompensación hemodinámica y no se evidenció realce tardío anormal compatible con áreas de fibrosis, infarto u otro proceso inflamatorio. Por su parte, cardiología pediátrica no descartó que la ausencia de hallazgos anormales se debiera al tiempo transcurrido entre el evento y la realización del examen. Se reanudó tratamiento con el ATRA 14 días posterior a la suspensión y con valores de troponina normales, a dosis de 10 mg/m²/día por cuatro días con adecuada tolerancia, sin aumento en el nivel sérico de troponina o la aparición de sintomatología torácica o digestiva. Se ajustó la dosis a 20 mg/m²/día con lo cual se logró finalizar el tratamiento satisfactoriamente. La paciente continuó asintomática, sin nuevo deterioro ecocardiográfico de la función sistólica ventricular, a pesar de evidenciar niveles ocasionales de troponina por encima de valores de referencia de 15.6 pg/ml (ver Figura 1).

Figura 1.

Evolución de los niveles de troponina sérica a lo largo del periodo de hospitalización



Nota: valor inicial de troponina I (1537 pg/ml) correspondiente al ingreso a UCIP, con descenso progresivo después de la suspensión de ATRA.

Discusión

La terapia con ATRA se considera segura y normalmente no causa efectos adversos graves, pero puede presentar complicaciones cuando se asocia con el síndrome de diferenciación por ATRA (SDA). Este síndrome se caracteriza por fiebre, insuficiencia respiratoria, disnea, hipotensión, aumento de peso, edema e insuficiencia renal aguda.^{6,7,8} En la radiografía de tórax pueden encontrarse infiltrados pulmonares, derrame pleural, opacidades pulmonares o derrame pericárdico, dependiendo de la severidad.⁹ En todos los reportes de caso encontrados los pacientes con el SDA debutan con fiebre, leucocitosis e infiltrados alveolares característicos; sin embargo, en este caso la paciente no tuvo historia de fiebre, no hubo ganancia de peso significativa, no presentó edema periférico, ni derrame pleural o pericárdico, no presentó falla renal y los infiltrados pulmonares no tuvieron las características de los reportados en la literatura. Adicionalmente, la paciente respondió favorablemente al tratamiento antibiótico para neumonía y a la suspensión del ATRA, sin requerir el uso de corticoides, por lo que se descartó el SDA como posibilidad diagnóstica.

El dolor torácico presentado por la paciente 20 días después del inicio del tratamiento con el ATRA coincide con otros casos reportados en la literatura de miocarditis por este medicamento, describiéndose el inicio de los síntomas en un rango de 17 a 20 días. Este síntoma debe conducir a la medición de biomarcadores (troponina y pro-BNP), así como a la valoración ecocardiográfica de la estructura y la función ventricular en búsqueda de signos de miocarditis por ATRA. Shenoy, et al. reportaron un caso de miocarditis por ATRA caracterizado por episodios intermitentes de dolor torácico atípico y dificultad respiratoria, con elevación de la troponina, sin cambios isquémicos en el electrocardiograma, similar al presente caso.⁷

El protocolo GIMEMA indica que la dosis estándar de ATRA en población infantil es 25 mg/m²/día,⁵ avalada también por estrategias como Pethema 99,¹⁰ la estrategia nacional ACHOP 2007,¹¹ hasta protocolos más actuales como el AAML1331 Trial.¹² El carácter distintivo de este caso fue que se dio tratamiento a dosis mayores (30 mg/m²/día hasta 40 mg/m²/día),² lo cual corresponde a una estrategia terapéutica en el contexto de persistencia de coagulopatía y citopenias que amenazan la vida de la paciente, donde se pueden manejar dosis hasta de 45 mg/m²/día, que condujeron a la sintomatología referida y a la elevación de la troponina en corto tiempo después de los ascensos de la dosis. Al igual que en los pocos casos reportados en la literatura, en este caso la elevación de la troponina coincidió con el periodo de exacerbación de la sintomatología y no se asoció con cambios isquémicos en el electrocardiograma. Otras alteraciones ecocardiográficas reportadas además de la disfunción ventricular incluyen el aumento del tamaño de las cavidades cardíacas, así como la insuficiencia mitral y tricuspídea,⁹ hallazgos presentes en la paciente de este caso. No se descarta que la ausencia de hallazgos anormales en la resonancia magnética cardíaca se deba al tiempo prolongado transcurrido entre el episodio de miocarditis y la realización de la imagen. A diferencia de la paciente del presente caso, en el caso reportado por Shenoy et al., la resonancia magnética cardíaca se realizó durante la fase aguda de la enfermedad, sin embargo, hubo normalización de la función ventricular y ausencia de signos inflamatorios una vez se logró la remisión de la entidad en ese caso.⁷ Tras la resolución del cuadro, todos los pacientes reportados lograron una remisión molecular completa después de la terapia de inducción, que se mantuvo durante la terapia de consolidación.^{7,9}

En este caso, hubo elevación de la troponina posterior a la reintroducción del ATRA, sin síntomas adicionales como en el primer evento, por lo que se consideró que esta no era signifi-

cativa y se decidió continuar con el tratamiento a dosis de 20 mg/m²/día hasta finalizarlo.

Es importante resaltar que es esencial la implementación de estrategias efectivas de farmacovigilancia, para la detección y manejo de la cardiotoxicidad asociada al uso del ATRA en pacientes pediátricos con LPA. Esto incluye el monitoreo regular de biomarcadores cardíacos como la troponina y el péptido natriurético, así como la realización de un ecocardiograma para evaluar la función ventricular y detectar alteraciones miocárdicas. Además, es fundamental mantener un registro detallado de eventos adversos y realizar un análisis de las interacciones medicamentosas que puedan influir en la seguridad del tratamiento. La capacitación del personal médico en la identificación temprana de síntomas relacionados con la cardiotoxicidad, junto con protocolos estandarizados para el ajuste de dosis, contribuirá a minimizar los riesgos asociados al uso de ATRA. Estas medidas permitirán una atención más segura y efectiva, garantizando que los beneficios del tratamiento superen los riesgos potenciales.

Aspectos éticos

El presente reporte de caso se realizó con previa autorización de los familiares de la paciente mediante consentimiento informado, manteniendo completa confidencialidad de la información y datos personales. Este caso fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la institución.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener relaciones de interés comercial o personal dentro del marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito.

Colaboraciones

Diego Estupiñán y María del Pilar Obregón participaron en la adquisición, análisis e interpretación de los resultados.

Daniel Hurtado y Angélica María Delgado participaron en el análisis del caso y la revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito.

Lorena Villamizar participó en la adquisición del consentimiento informado, análisis e interpretación de la historia clínica, la escritura del manuscrito y su revisión crítica.

Sofía Barajas y Javier Vesga participaron en el análisis e interpretación de la historia clínica y la escritura del manuscrito.

Jhon Alexander Pinzón participó en la adquisición, análisis del caso y la escritura del manuscrito y su revisión crítica.

Hanny Layneth Ferrer participó en la concepción del estudio, la adquisición y análisis del caso, y en la escritura del manuscrito y su revisión crítica.

Biografía de autores

Diego Iván Estupiñán Perico, Médico Hemato Oncólogo Pediatra.

Daniel Eduardo Hurtado Sierra, Cardiólogo Pediatra.

María del Pilar Obregón Martínez, Hemato Oncóloga.

Angélica María Delgado Beltrán, Médica Pediatra residente de Onco Hematología pediátrica.

Lorena Marcela Villamizar Peña, Médica Cirujana.

Sofía Valentina Barajas Soto, Médica Interna.

Javier Alonso Vesga Vesga, Médico Interno.

Jhon Alexander Pinzón Rodríguez, Médico y cirujano.

Hanny Layneth Ferrer Mayorga, Médica Interna.

Referencias

1. Jimenez JJ, Chale RS, Abad AC, Schally AV. Acute promyelocytic leukemia (APL): a review of the literature. *Oncotarget* [Internet]. 2020;11(11):992-1003. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27513>.
2. Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. *Blood Cancer J* [Internet]. 2021;11(6):123. Disponible en <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00514-3>.
3. Mejía-Buriticá L, Torres-Hernández JD, Vásquez G de J. Leucemia promielocítica aguda. Estado del arte. *Iatreia* [Internet]. 2021;34(1):42-53. Disponible en <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.76>.
4. Pardo-González Carlos Alberto, Lagos-Ibarra Jimmy Javier, Linares-Ballesteros Adriana, Sarmiento-Urbina Isabel Cristina, Contreras-Acosta Agustín Darío, Cabrera-Bernal Edgar Vladimir et al. Results of the implementation of the PETHEMA LPA 99 protocol for treating children with acute promyelocytic leukemia in Bogotá, Colombia. *Rev Fac Med* [Internet]. 2021;69(2):e202. Disponible en: <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v69n2.80152>.
5. Testi AM, Biondi A, Lo Coco F, Moleti ML, Giona F, Vignetti M, Menna G, Locatelli F, Pession A, Barisone E, De Rossi G, Diverio D, Micalizzi C, Aricò M, Basso G, Foa R, Mandelli F. GIMEMA-AIEOPAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood* [Internet]. 2005 Jul 15;106(2):447-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-05-1971>.
6. Woods AC, Norsworthy KJ. Differentiation Syndrome in Acute Leukemia: APL and Beyond. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023;15(19):4767. Disponible en <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.76>.
7. Shenoy SM, Di Vitantonio T, Plitt A, Perez-Johnston R, Gutierrez J, Knorr DA, et al. Differentiation syndrome-induced Myopericarditis in the induction therapy of acute Promyelocytic leukemia: a case report. *Cardiooncology* [Internet]. 2021;7(1):39. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40959-021-00124-9>.
8. Reyhanoglu G, Hughes B, King KE, Cambridge R. Differentiation Syndrome, a Side Effect From the Therapy of Acute Promyelocytic Leukemia. *Cureus* [Internet]. 2020;12(12):e12042. Disponible en <https://doi.org/10.1186/s40959-021-00124-9>.
9. Alyami B, Alharbi AA, Patel B. A Rare Case of Acute Pericarditis as a Primary Presentation of Differentiation Syndrome. *Cureus* [Internet]. 2022;14(4):e24213. Disponible en <https://doi.org/10.7759/cureus.24213>.
10. Sanz MA, Montesinos P. [Internet] Tratamiento de la Leucemia Aguda de Nuevo Diagnóstico, Recomendaciones terapéuticas PETHEMA LPA 2012. F. PHEHEMA; 2012. Disponible en: https://www.sehh.es/images/stories/recursos/pethema/protocolos/LAL/LAL_AR_2011version-5-7-2013.pdf.
11. Vizcaíno M, Suárez A, Linares A, de los Reyes I, Martínez L, Castro M, Rengifo L, Guzmán P. [Internet]. Protocolo de tratamiento de leucemia promielocítica aguda, protocolo nacional ACHOP. ACHOP; 2007. Disponible en: <https://acho.com.co/2024/03/25/esquemas-pediatricos-parte-2/>.

12. Kutny MA, Alonzo TA, Abla O, Rajpurkar M, Gerbing RB, Wang YC, Hirsch BA, Raimondi S, Kahwash S, Hardy KK, Hardy S, Meshinchi S, Gamis AS, Kolb EA, Feusner JH, Gregory J Jr. Assessment of Arsenic Trioxide and All-trans Retinoic Acid for the Treatment of Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group AAML1331 Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2022 Jan 1;8(1):79-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.5206>.