

Aplasia medular secundaria al tratamiento con gleevec. Reporte de 3 casos

Macia-Pérez I, Fernández-Delgado N, Quintero-Sierra Y, Hernández-Padrón C, Agramonte-Llanes O, Concepción-Fernández Y, Romero-González A.
Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

RESUMEN

Los inhibidores de la tirosin-quinasa han revolucionado el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y aumentado la esperanza de vida en estos pacientes. Hasta hoy el mesilato de imatinib es el inhibidor más utilizado, pero también se emplean otros inhibidores de segunda y tercera generación como Nilotinib, Dasatinib. En el Instituto de Hematología e Inmunología se tratan pacientes con estos medicamentos desde el 2000; hasta la fecha se han reportado 3 casos con aplasia medular grave, secundaria al tratamiento con Imatinib. En todos los casos existió antecedente de uso de otros medicamentos como hidroxiurea e interferón. La pancitopenia comenzó a los 35 días del tratamiento con Glivec, en uno de los pacientes, y después de las 8 semanas en los restantes. En el primer paciente la evolución fue tórpida y fatal y en los otros se emplearon inmunosupresores, con los que inicialmente se logró la remisión de las citopenias, pero al reintroducir el tratamiento se presentó nuevamente la pancitopenia a las 4 semanas. La aplasia secundaria al Glivec es una complicación grave que limita el éxito de esta terapéutica y además provoca complicaciones en los pacientes afectados, por lo que requiere un interés especial.

Palabras clave: aplasia medular, inhibidores tirosin-quinasa, leucemia mieloide crónica.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad mieloproliferativa clonal, caracterizada por una sobreproducción de células progenitoras hematopoyéticas primitivas mieloides, monocíticas, eritroides, megacariocíticas, linfoides B y excepcionalmente linfoides T. La translocación (t:9q+;22q-) da lugar a la formación del gen quimérico BCR/ABL y a la producción

de una nueva proteína de fusión BCR/ABL p210, con actividad tirosín-quinasa intrínseca que provoca la alteración de los mecanismos reguladores de la proliferación, diferenciación y muerte celular programada, lo que convierte a estas líneas celulares en inmortales.¹

Los inhibidores selectivos de la tirosín-quinasa (ITK) han revolucionado el tratamiento de la LMC y han aumentado la esperanza de vida en estos pacientes. Su principal mecanismo de acción se basa en la inhibición de la proteína bcr/abl, que impide la fosforilación de la tirosina, por lo que esta pierde actividad y favorece que las células leucémicas entren en apoptosis.¹

Hasta nuestros días el Glivec sigue siendo el inhibidor más utilizado, pero se emplean también otros ITK de segunda y tercera generación como Nilotinib, Desatinib y otros.¹ Después de varios años del uso de los ITK han comenzado a aparecer en la literatura reportes de casos con aplasia medular grave irreversible y aplasia pura del rojo en pacientes con LMC que tenían tratamiento con alguno de estos medicamentos.²⁻⁴

La aplasia medular secundaria (AMS) a medicamentos es en ocasiones, el resultado esperado del tratamiento con determinados agentes quimioterápicos, que se produce de forma transitoria y reversible. Sin embargo, con los ITK el objetivo fundamental es la reducción del tamaño del clon leucémico y la mielosupresión asociada no debe llegar a la producción de aplasia de forma aguda. La AMS como toxicidad temprana por ITK no está entre las reacciones adversas descritas. Se comunican los datos más relevantes de 3 pacientes con LMC del IHI que presentaron aplasia medular durante el tratamiento con Glivec.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso 1: Paciente femenina, 45 años, mestiza, en marzo/1984 se le diagnosticó una LMC, solo aquejaba astenia marcada. En el examen físico se encontró palidez cutáneo-mucosa y hepatoesplenomegalia de 3 cm. El hemograma mostró: Hb 106 g/L, plaquetas $320 \times 10^9/L$, leucocitosis de $60 \times 10^9/L$ con 4 % de blastos y mielema. El estudio citogenético evidenció presencia del cromosoma Filadelfia (Ph+).

Inició tratamiento con busulfán, una vez alcanzada la remisión hematológica comenzó terapia de mantenimiento con Interferón alfa recombinante en dosis de 3 millones de unidades/m² de superficie corporal, 3 veces por semana.

En octubre/2001 presentó leucocitosis ligera y se decidió aumentar el interferón a 6 millones de unidades/m², 3 veces por semana, además de arabinósido de citosina (ARA-C) en dosis de 100 mg/día por 5 días. Después de 4 ciclos de interferón + ARA-C, se normalizó el hemograma. En enero/2003 presentó leucocitosis ligera y esplenomegalia. Se realizó medulograma, compatible con el diagnóstico de LMC en fase de transformación. La biopsia de médula ósea (BMO) mostró una celularidad del 98-99 %, con hiperplasias del sistema granulopoyético y depresión eritropoyética, incremento ligero del retículo y presencia de nidos de mieloblastos. Se concluyó como una LMC en transformación.

Comenzó tratamiento con Glivec, a 600 mg diarios. A los 35 días de tratamiento manifestó toma ligera del estado general y lesiones purpúrico-hemorrágicas diseminadas por todo el cuerpo. El hemograma mostró: Hb 117 g/L, plaquetas $18 \times 10^9/L$ y leucocitos $3,6 \times 10^9/L$, segmentados 69 %, linfocitos 29 % y eosinófilos 2 %. Se suspendió el Glivec en espera de la recuperación de la trombocitopenia y se hizo un medulograma en el que se obtuvo escaso material, celularidad disminuida, depresión de los sistemas megacariopoyético y granulopoyético e hiperplasia del eritropoyético, con blastos < 5 %. En la BMO se apreció celularidad del 30-40 % con marcada depresión de los sistemas granulopoyético y megacariopoyético, compatible con una hipoplasia medular secundaria al tratamiento.

En hemogramas evolutivos se observó disminución progresiva del conteo de leucocitos con neutropenia de $0,3 \times 10^9/L$. A los 37 días de suspendido el Glivec se repitió el medulograma y la BMO, esta confirmó el diagnóstico de aplasia medular. En el hemograma realizado un día después se encontró: Hb 82 g/L, leucocitos $0,05 \times 10^9/L$, plaquetas $2 \times 10^9/L$. La paciente falleció a los 72 días de iniciado el tratamiento en un cuadro de aplasia irreversible atribuible al medicamento.

Caso 2: Paciente masculino, 44 años, blanco, en abril/2003 se le diagnosticó una LMC. En el examen físico se constató palidez cutáneo-mucosa y esplenomegalia de 6 cm. El extendido de sangre periférica mostraron hemoglobina 90 g/L, plaquetas $500 \times 10^9/L$, leucocitosis de $70 \times 10^9/L$ con mieleemia. El medulograma inicial y la BMO evidenciaron una LMC en fase crónica. El estudio molecular fue positivo para el mbc/abl y el cariotipo positivo para la t(9,22). Se inició tratamiento con hidroxiurea (HU) alternado con quimioterapia por leucocitosis mayor de

100x10⁹/L. En el 2012, se realizó hemograma, medulograma, BMO, cariotipo y reordenamiento se evidenció la positividad del mbc/abl se concluye como LMC en fase crónica; se inició tratamiento con Glivec a 400 mg diarios. Se observó una disminución progresiva de la hemoglobina, leucocitos y plaquetas. En febrero/2013 acudió a consulta con disminución de los parámetros hematológicos, se asoció tratamiento prednisona 60 mg/día. A pesar del tratamiento con esteroides presentó pancitopenia grave con requerimientos transfusionales de hematíes y plaquetas e ingresos frecuentes por sepsis y sangramientos digestivos. Se detectaron anticuerpos antiplaquetarios, medulograma con aumento de la grasa, depresión de los 3 sistemas y BMO con celularidad de 5 %, retículo normal, hemosiderina ligera: Se concluyó como aplasia medular grave.

Recibió tratamiento con Rituximab 100 mg diarios 4 dosis, eritropoyetina 30 000 unidades una vez por semana y Leukocim sin respuesta.

En octubre/2013 inició tratamiento con gammaglobulina antitimocítica equina Thymogen 40 mg/kg/día durante 5 días, Metilprednisolona 150 mg diarios y Ciclosporina- A 375 mg/día. Se obtuvo una respuesta parcial a los 3 meses y en abril/14 se realizó medulograma informando LMC fase crónica estable, depresión megacariopoyética grave. Remisión parcial de la aplasia medular post Glivec. Comenzó tratamiento con Interferón Pegilado (Heberon-P) 180 µg cada 10 días durante 8 meses manteniendo trombocitopenia y en enero/2015 reinició tratamiento con Glivec a 400 mg/día que fue suspendido a las 9 semanas por bicitopenia grave, se añadió prednisona 60 mg/día hasta suspenderla en octubre/2015. Actualmente lleva terapia con Heberon-P semanal por vía subcutánea e HU 500 mg cada 12 horas. En la reevaluación realizada en Junio/2016 se encontró una LMC en fase crónica.

Caso 3: Paciente masculino, 62 años, blanco, en Julio/2015 debutó con leucocitosis (114x10⁹/L) con mieleemia y esplenomegalia de 7 cm. Se inició tratamiento citorreductor con HU 5 g/d.

Medulograma compatible con LMC en fase crónica, BMO hiper celular, hiperplasia de los sistemas megacariopoyético y granulopoyético, eritropoyético integro.

En julio/2015 inició tratamiento con Heberon-P un bulbo semanal por vía subcutánea hasta enero/2016 que comenzó con Glivec a 400 mg /día. A las 8 semanas de tratamiento presentó pancitopenia. Se asoció prednisona 20 mg/día que se incrementó hasta 60 mg/día con

requerimientos transfusinales de hematíes. Fue necesario suspender el Glivec en mayo/2016 por AMS, a los 5 meses se recuperaron los parámetros hematológicos y reinició el Glivec a 400 mg/día. A las 8 semanas nuevamente presentó disminución de las cifras de hemoglobina y plaquetas por lo que se asoció al tratamiento prednisona 40 mg/día y danasol 200 mg/día, a pesar de lo cual se mantiene con pancitopenia

DISCUSIÓN

En el IHI se han tratado con ITK más de 400 pacientes en los últimos 15 años, en el 2007, se describió el primer caso de aplasia medular grave relacionado con el tratamiento con Glivec⁵, con posterioridad otros dos pacientes han presentado citopenias graves e irreversibles relacionadas con la administración de este medicamento cuya médula reflejó una AMS.

En todos los casos existió el antecedente del uso de otros medicamentos previo al inicio del ITK, pero la AMS se relacionó directamente con el Glivec. El primer caso se diagnosticó a los 35 días de iniciado el tratamiento y en los otros 2 esto ocurrió en el primer trimestre postGlivec. En todos fue necesario suspender el ITK y en ninguno existió recuperación espontánea.

En pacientes con LMC se han descrito diferentes grados de citopenias en el curso del tratamiento. Algunas están descritas en pacientes que previamente habían recibido Interferón.⁵

Por otra parte, se ha reportado la existencia de citopenias graves en pacientes con LMC tratados con Glivec que no habían recibido otras terapias. También se ha descrito disminución de la celularidad medular de hasta el 50 % secundaria al tratamiento con Glivec, de estos casos el 17 % desarrolló AMS con menos del 5 % de celularidad en la médula ósea.^{3,4} Otros autores han reportado AMS al tratamiento con ITK de segunda generación.²

Recientemente se publicó la recuperación espontánea de un paciente que desarrolló una AMS secundaria al tratamiento con nilotinib y se continuó con dasatinib sin que aparecieran citopenias relacionadas con este último.⁴ por lo que el mecanismo de producción de la aplasia por los ITK en general no está claro. Una posible explicación sería la constitución de la médula por células Ph⁺ y al eliminar el clon leucémico se produzca una disminución notable de la celularidad clonal.

El tratamiento inicial de la LMC con ITK generalmente es a 400 mg/d y las citopenias se relacionan más frecuentemente con dosis de 800 mg. Sin embargo, los pacientes de referencia desarrollaron la AMS con dosis de 400 mg.

CONCLUSIONES

Los ITK son efectivos en el tratamiento de la LMC, independientemente de la mielosupresión que persistentemente producen sobre todo en pacientes tratados en etapas avanzadas de la enfermedad.

Sin embargo, manifestaciones secundarias como la AMS en etapas tempranas después del inicio del tratamiento podría ensombrecer estos resultados y vale la pena profundizar en el conocimiento y manejo de esta complicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cervantes F. Leucemia Mieloide Crónica. En: Miguel A Sanz y Enric Carreras. Manual Práctico de Hematología Clínica. 5ta Ed. Barcelona: Antares; 2015. p.195-206.
2. Mabed M, Elhefni AM, Damnhouri G. Imatinib-induced aplastic anemia in a patient with chronic myeloid leukemia. *Leukemia Lymphoma*.2012 Nov; 53(11):2310-1.
3. Sharma B, Tuladhar S, Gyawali B. TKI- induce pure red cell aplasia: first case report of pure cell aplasia with both imatinid and nilotinid. [ESMO Open](#). 2016 May;1(3):e000058
4. Estephan F, Rogers H, Visconte V, Tabaroki A, Ai J, Duong H, Kalaycio M, Tiu R. Spontaneous recovery of severe nilotinib-induced bone marrow aplasia and successful retreatment with dasatinib in a patient with chronic phase chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymph*. 2015 march; 56(3):811-3.
5. Agramonte O, Pavón V, Hernández C, Losada R, Cuervo JM, Avila O, et al. Aplasia irreversible por el tratamiento con mesilato de imatinib en la leukemia mieloide crónica. Presentación de un caso. *Rev Cubana hematol Inmunol Hemoter*.2007; 23(1):1561-2996.