

REPORTE DE CASO

Hematoma intraparenquimatoso del sistema nervioso central asociado con dasatinib en el tratamiento de leucemia mieloide crónica en fase acelerada. Presentación de dos casos y revisión de la literatura



Leonardo Bautista Toloza^{a,*}, Humberto Martínez^b y Orlando Bonell Patiño^b

^a Grupo de Investigación en Hematología Clínica, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia

^b Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

Recibido el 16 de febrero de 2017; aceptado el 4 de octubre de 2017

Disponible en Internet el 29 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Leucemia mieloide crónica;
Dasatinib;
Hemorragia intracerebral;
Efecto adverso

KEYWORDS

Chronic myeloid leukaemia;
Dasatinib;
Intracerebral haemorrhage;
Adverse effect

Resumen Se presentan dos casos clínicos de pacientes con leucemia mieloide crónica en fase acelerada, hospitalizados para inicio de terapia dirigida con inhibidores de tirosina cinasa (dasatinib). Posteriormente se determina la presencia de sangrado intraparenquimatoso a sistema nervioso central. Para finalizar, se revisa la literatura disponible a cerca de eventos adversos tipo sangrado asociados a dasatinib y los posibles condicionantes de este desenlace.

© 2017 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Intraparenchymal haematoma of the central nervous system associated with Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukaemia in accelerated phase. Presentation of two cases and review of literature

Abstract Two clinical cases are presented on patients with chronic myeloid leukaemia in accelerated phase, who were admitted to hospital for initiation of targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors (Dasatinib). Intraparenchymal bleeding in the central nervous system was subsequently observed. A review was also made on the available literature on bleeding-related adverse events associated with Dasatinib and the possible determining factors of this outcome. © 2017 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lbautistatoloza@gmail.com (L. Bautista Toloza).

Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un desorden neoplásico de origen clonal que deriva de la presencia del oncogén *BCR-ABL1* (*Breakpoint cluster region-Abelson murine leukemia*). La alteración molecular reconocida obedece a una translocación recíproca t(9;22) (q34, q11) que se logra determinar en más del 95% de los casos de LMC¹. De acuerdo al sitio de ruptura en el gen *BCR* se pueden formar tres tipos de proteínas de mayor a menor frecuencia p210, p190 y p230. Esta proteína resultante posee actividad tirosina cinasa y favorece la proliferación y mecanismos antiapoptóticos de la línea mieloide².

En la LMC se reconocen tres fases: crónica, acelerada y blástica. Al inicio, una fase crónica donde se diagnostica más del 90% de los pacientes, siendo hasta el 40% de ellos asintomáticos, detectados a través de pruebas de chequeo médico, como rasgo característico se evidencia una preservación en la maduración del componente granulocítico, leucocitosis, trombocitosis, basofilia menor al 20% en sangre periférica y conteo de blastos menor a 10% en sangre periférica o medula ósea³.

Acorde al curso natural de la enfermedad, se ha precisado una fase acelerada que se caracteriza por la manifestaciones clínicas y paraclínicas de progresión de la enfermedad; así, es posible reconocer aumento de la esplenomegalia, compromiso de otras líneas celulares, trombocitosis mayor a $1.000 \text{ Cel} \times 10^9/\text{L}$, trombocitopenia menor a $100 \text{ Cel} \times 10^9/\text{L}$ e incremento del conteo de blastos (10% a 19%) en medula ósea y sangre periférica, pudiendo generarse esta fase con o sin tratamiento activo³.

Por otra parte, se ha establecido una fase blástica que corresponde a la pérdida de la capacidad de diferenciación de las células afectadas, con presencia de más del 20% de blastos en sangre periférica o medula ósea, así como a la proliferación blástica extramedular. En el 70% de los casos se identifican blastos de inmunofenotipo mieloide contra un 30% aproximadamente de origen linfóide³.

El reconocimiento de las alteraciones moleculares puntuales ha favorecido la generación de medicamentos con capacidad para bloquear de forma específica la función de la proteína derivada de la mutación *BCR-ABL1*. De manera que, medicamentos como imatinib favorecen la inactivación de la tirosina cinasa, impidiendo su unión con el ATP (adenosin trifosfato), alterando la cascada de señalización intracelular y por tal razón estimulando a la baja la proliferación y los mecanismos antiapoptóticos⁴.

Otros medicamentos denominados de segunda generación como nilotinib y dasatinib tienen mecanismos de acción que le confieren a estas moléculas una mayor actividad biológica y se propusieron en primera instancia para pacientes con resistencia o intolerancia a imatinib. En la actualidad, se cuenta evidencia clínica suficiente que ha permitido que los inhibidores de tirosina cinasa o TKI's (*Tyrosine-Kinase Inhibitors*, por sus siglas del inglés) puedan ser ofrecidos en primera línea de tratamiento⁵.

La terapia con TKI's mejora los resultados de tratamiento en LMC, al punto que se han descrito tasas de supervivencia global similares a la población general⁶. Sin embargo, múltiples efectos adversos a corto plazo

han sido objetivados en los diferentes ensayos clínicos realizados, que van desde alteraciones cardiovasculares y neuromusculares, así como retención de líquidos, citopenias hematológicas y alteraciones hemorrágicas principalmente del tracto gastrointestinal⁷⁻⁹. Por otro lado, efectos adversos a largo plazo como complicaciones cardiopulmonares impactan en la elección del tratamiento¹⁰.

En el presente trabajo se analizan dos casos clínicos asociados al inicio de dasatinib en evidencia de enfermedad no controlada y desenlace de sangrado intraparenquimatoso a sistema nervioso central, siendo esta una complicación fatal por el riesgo potencial de mortalidad que genera y la morbilidad asociada.

Presentación de casos clínicos

Las características demográficas, clínicas y paraclínicas para cada uno de los pacientes se presentan en la [tabla 1](#).

Como características comunes, ambos pacientes ingresaron al servicio de urgencias de un centro de referencia para pacientes oncológicos por deterioro sintomático refiriendo nula adherencia al tratamiento con TKI's, se determinó por valoración clínica y paraclínica fase acelerada de su enfermedad y se decidió establecer terapia citorreducora con hidroxiurea con plan de dosificación a titular acorde a respuesta, asociada a dasatinib, a dosis de 140 mg cada día.

Dentro del tratamiento concomitante se ordenó gastroprofilaxis con omeprazol a dosis de 20 mg cada día, así como tromboprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), específicamente dalteparina a dosis de 5.000 UI subcutánea cada día.

Una vez establecido el manejo farmacológico previamente anotado, se precisó para el Caso 1: las 72 horas posteriores al inicio de tratamiento integral sintomatología consistente con cefalea con signos de alarma. Igualmente, en el Caso 2: las 48 horas posteriores al inicio del tratamiento establecido se anotan cambios en la sintomatología de ingreso con asocio de cefalea con signos de alarma con imágenes por tomografía axial computarizada con hallazgos anotados en la [tabla 1](#) y detallados en [figuras 1 y 2](#).

Dentro de las conductas tomadas una vez se determinan los hallazgos en el sistema nervioso central se destacan, el traslado inmediato a la Unidad de Cuidados Intensivos, el establecimiento de las estrategias de neuroprotección, aseguramiento de la vía aérea por deterioro respiratorio y suspensión de la medicación con riesgo de incrementar el sangrado; incluyendo dasatinib.

Otras pruebas de valoración de la hemostasia como tiempo de protrombina y tromboplastina no aportaron resultados para justificar cambios en el tratamiento. No se realizaron pruebas de agregabilidad plaquetaria.

No se consideró el uso de soporte transfusional dentro del tratamiento de los pacientes.

La evolución clínica de los pacientes acá presentados evidencia muerte encefálica a las 24 horas para el paciente del Caso 1, así como intubación prolongada (10 días) para el Caso 2, donde presenta neumonía asociada a la ventilación mecánica, terapia antimicrobiana de amplio espectro,

Tabla 1 Características clínicas y paraclínicas de los pacientes presentados

Características	Caso 1	Caso 2
Fecha de ingreso	30 de agosto de 2016	20 de septiembre de 2016
Género	Masculino	Femenino
Edad (Años)	27	32
Fecha de diagnóstico	Agosto de 2013	Noviembre de 2010
Líneas de tratamiento previas	Imatinib (No adherencia) Dasatinib (No adherencia)	Hidroxiurea + AraC Imatinib (No respuesta) Nilotinib (No adherencia) Dasatinib (No adherencia)
Tratamiento establecido durante hospitalización	Dasatinib 140 mg día	Dasatinib 140 mg día
Sokal al diagnóstico	1,21	2,25
PCR <i>BCR-ABL1</i> (Última)	9 de agosto de 2016 - Positiva 44%	13 de Julio de 2016 - Positiva 36%
Comorbilidades	Ninguna	Ninguna
Categorización clínica al ingreso	Fase acelerada	Fase acelerada
Paraclínicos de ingreso		
Leucos (Cel x 10 ⁹ /L)	391,5	401,8
Hb (g/dL)	13,5	8,4
PLT (Cel x 10 ⁹ /L)	93	99
LDH (U/L)	2.163	761
Complicación	Sangrado intraparenquimatoso cerebeloso hemisferio derecho	Sangrado intraparenquimatoso frontoparietal izquierdo
Medicamentos concomitantes	HBPM, IBP, Hidroxiurea	HBPM, IPB, Hidroxiurea
Desenlace	Fallece	Estancia prolongada en UCI Ventilación mecánica invasiva Déficit neurológico en proceso de rehabilitación

AraC: citarabina, PCR: reacción en cadena de la polimerasa, HBPM: heparinas de bajo peso molecular, IBP: inhibidores de la bomba de protones, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

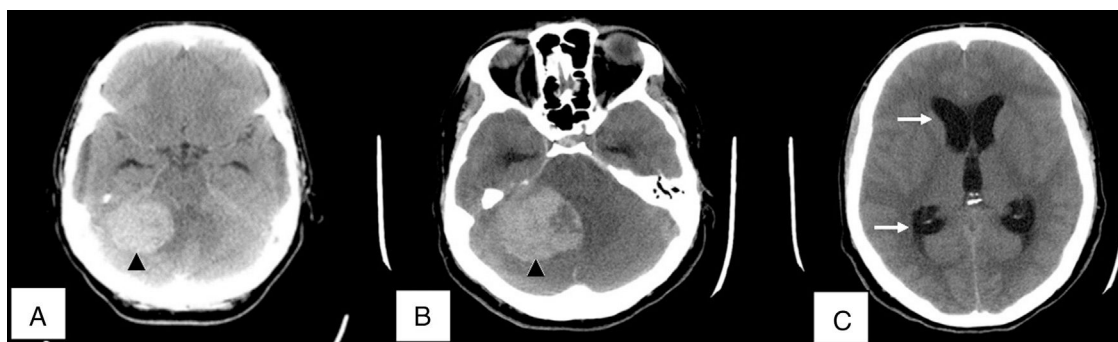


Figura 1 A. B. Imágenes de tomografía axial computarizada que demuestran sangrado a sistema nervioso central de localización cerebelosa (cabezas de flecha en color negro), apreciándose efecto de masa y obliteración parcial del IV ventrículo. C. Imagen de control 24 horas posteriores de ingreso a UCI que presentan progresión de sangrado, con imágenes de hidrocefalia aguda no comunicante (flechas de color blanco) además de edema cerebral difuso.

adicionalmente, se configura cuadro de celulitis del antebrazo derecho que recibió manejo médico. Posteriormente, en la continuidad de la hospitalización se pudo corroborar para el paciente del Caso 2 secuelas neurológicas, actualmente en neurorrehabilitación y con restablecimiento del tratamiento establecido de forma ambulatoria con dasatinib a dosis de 140 mg cada día, presentando respuesta hematológica favorable a las 4 semanas de tratamiento continuo.

Discusión

El modelo de estudio de la LMC ha permitido un avance significativo en términos de la concepción de terapia dirigida. De hecho, se ha cambiado el paradigma de manejo del cáncer al considerar la manipulación específica de la alteración genética responsable de la patología neoplásica en cuestión. Sin embargo, estas estrategias de manejo no están 100% libres de presentar efectos adversos. Tan así, que un bajo

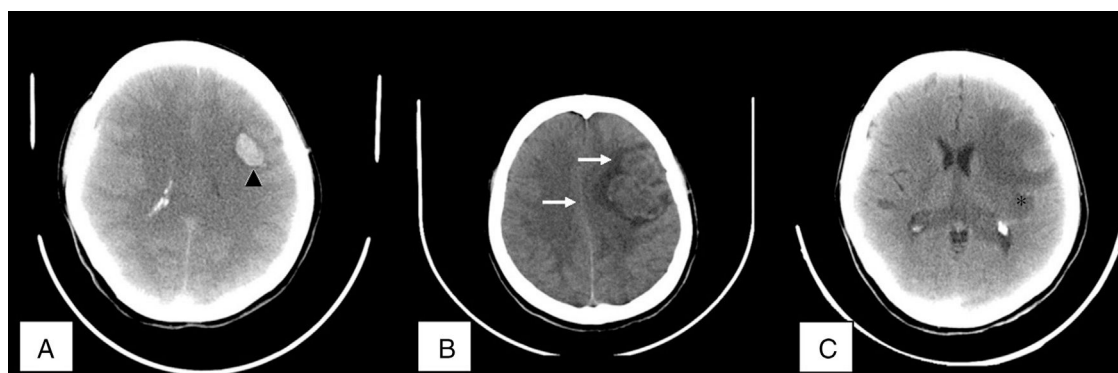


Figura 2 A. Tomografía axial computarizada que evidencia sangrado intraparenquimatoso frontoparietal izquierdo (cabezas de flecha en color negro), asociado a edema cerebral difuso. B. Cortes que demuestran adecuada reabsorción del sangrado con persistencia moderada de edema cerebral y leve desplazamiento de línea media (flechas de color blanco). C. Cortes tomados de control demostrando disminución marcada del edema cerebral (asterisco en color negro).

porcentaje de estos efectos adversos llegan a limitar la terapia con inhibidores de tirosina cinasa¹⁰.

Conocer los perfiles de seguridad de cada uno de los inhibidores de tirosina cinasa es la propuesta de diferentes autores, con el ánimo de garantizar mejores desenlaces, una vez se realice un balance riesgo-beneficio de acuerdo al contexto clínico del paciente.

Dentro de los eventos adversos de presentación temprana se encuentran los datos colectados en la [tabla 2](#), los grados de severidad de reacciones adversas a medicamentos se presentan con base a las recomendaciones del *National Cancer Institute* (NCI)¹¹.

Al analizar conjuntamente los casos expuestos se puede observar que cumplen algunas características desde el punto de vista del comportamiento clínico y de tratamiento. Así, se debe resaltar que son pacientes jóvenes, que se encuentran en la tercera y cuarta década de la vida respectivamente, en quienes a pesar de tener más de dos años de diagnóstico, no han llegado a recibir de forma continua el tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa, de acuerdo con registros clínicos, por la existencia de barreras en la entrega de la medicación por parte de su aseguradora. Además, en el seguimiento hematológico por pruebas moleculares no se alcanza la respuesta hematológica, ni

respuesta molecular propuestas como meta terapéutica en pacientes con LMC¹².

Con lo anterior, estos pacientes presentan un riesgo elevado de progresión en su enfermedad, corroborado por ingresar en condición clínica de fase acelerada, donde se establecen medidas de citorreducción, en particular la combinación de dasatinib e hidroxiurea llamando la atención el deterioro clínico, con evidencia de sangrado a sistema nervioso central que se presenta de forma tan temprana en tan solo 72 y 48 horas respectivamente del inicio de tratamiento.

La suspensión de los medicamentos asociados al sangrado, en conjunto con la estabilización clínica en el Caso 2, permitió el reinicio de dasatinib, donde la vigilancia clínica posterior descartó nuevos episodios de sangrado.

De forma interesante se debe determinar que dentro de los efectos adversos comentados en la [tabla 2](#), hay una mayor proporción para los eventos de sangrado con dasatinib, incluyendo hasta un 10% de pacientes con sangrado grado 3-4 del NCI. De igual forma, se ha precisado mediante estudios *in vitro*, la capacidad antiagregante que tiene dasatinib (independiente de los conteos plaquetarios) frente a otros TKI's para pruebas de función plaquetaria como PFA-100® y agregometría plaquetaria (con las pruebas de agonistas: ácido araquidónico y epinefrina)¹³.

Tabla 2 Compilado de reacciones adversas tempranas en diferentes estudios con TKI's

Evento adverso	Imatinib		Dasatinib		Nilotinib	
	Global (%)	Grado 3/4 (%)	Global (%)	Grado 3-4 (%)	Global (%)	Grado 3-4 (%)
Astenia	16-82	1-2	9-37	<1-4	11-21	1
Calambres	19-47	2-5	23-49	1-3	6-13	1-2
Cefalea	11-37	<1	13-47	<1	18-32	1-2
Edemas	26-60	1-6	13-26	<1	5-20	<1
Rash	20-40	2-3	13-33	0-2	31-41	1-2
Sangrado	2-21	<1	12-40	3-10*	1-3	<1
QT-Prolongado / Arritmia	2-4	-	2	-	1-2	-

En las casillas se especifica para cada medicamento el total de eventos adversos reportados, y se amplía la información con respecto a las calificadas como grado 3-4.

* Mayor prevalencia de sangrados grados 3-4. Modificada y adaptada de referencia 10. Los grados de presentación clínica hacen referencia a los criterios comunes de toxicidad del NCI¹¹.

Estas alteraciones en la función plaquetaria se han observado en otros TKI's, reportando prolongación en el tiempo de cierre medido mediante PFA-100® en pacientes que iniciaron ponatinib al ser considerados refractarios a terapias con TKI's previas¹⁴.

No se conoce con exactitud el mecanismo que favorece la alteración en la agregabilidad plaquetaria con el uso de medicamentos como dasatinib o ponatinib. Sin embargo, bien se conoce que dentro del mecanismo de acción del dasatinib, más allá de la inhibición del ABL, se compromete la función de otras cinasas, dentro de ellas, la familia SRC (SRC, LCK, HCK, YES, FYN, FGR, BLK, LYN, FRK), c-KIT y PDGFR- α y β , que impactan indirectamente en la función de agregación plaquetaria¹⁵. De igual forma, se ha sugerido que la inhibición de ciertas cinasas como SFK, LYN y FYN (importantes en la activación plaquetaria), se inhiben en los pacientes con ponatinib¹⁶.

El sangrado a sistema nervioso central se comporta como una complicación mayor. En los pacientes presentados esta condición derivó en uso de ventilación mecánica invasiva, predisposición a infecciones asociadas al cuidado de la salud, estancia en UCI y hospitalización prolongada, secuelas neurológicas que impactan negativamente en la calidad de vida. Por otro lado, la complicación con mayor fatalidad, evidenciada en el desenlace del Caso 1, quien fallece por hipertensión endocraneana en las primeras 14 horas de ingreso a UCI.

Dentro de las condiciones clínicas que se han llegado a asociar a manifestaciones hemorrágicas asociadas al uso de dasatinib, se ha encontrado el estado evolutivo de la LMC, donde se ha reportado que la prevalencia de sangrado oscila desde 12% para la fase crónica, incrementándose a 32% y 35% para la fase acelerada y blástica respectivamente⁸. Con lo anterior, los análisis multivariados han llegado a proponer a las fases avanzadas de la enfermedad y la trombocitopenia como los factores de mayor riesgo para presentar manifestaciones de sangrado grados 3-4¹³.

Se ha reportado que los eventos de sangrado más frecuentes son los localizados en tracto gastrointestinal, la severidad de los mismos se localiza en grados 2-3, donde se ha visto beneficio del retiro transitorio del medicamento con una medias de hasta 17 días, adicional a soporte transfusional¹³. No es clara la directriz de tratamiento a establecer en los pacientes comentados, sin embargo, se debe considerar la suspensión transitoria del medicamento, evitar la exposición a otros medicamentos con capacidad de alterar la hemostasia (por ejemplo, heparinas, antiinflamatorios no esteroideos, otros anticoagulantes), medidas de neuroprotección en cuidado crítico, así como el soporte transfusional de plaquetas considerando la disfunción en la agregación favorecida por el medicamento.

Con los casos aquí presentados se confirma que la adherencia subóptima en el tratamiento de la LMC en fase crónica favorece la progresión a estados más avanzados de la enfermedad y con ello un efecto global deletéreo sobre los costos del sistema de salud y morbilidad. Se deben conocer las condiciones que alteran la adherencia para incidir positivamente en ellas y así prevenir desenlaces adversos¹⁷. El impacto clínico negativo de las interrupciones en la terapia con ITK's ha sido analizado en población colombiana, reafirmando la necesidad de documentar detalladamente el

perfil de adherencia de cada paciente, así como la importancia del papel de las aseguradoras de salud, en aras de lograr un adecuado suministro de los medicamentos¹⁸.

En conclusión, la LMC obedece a la presencia de una alteración citogenética puntual, donde el tratamiento con terapias diana como los ITK's han modificado su comportamiento clínico. Se deben conocer los potenciales efectos adversos de estas terapias, así como las condiciones clínicas en las que se pueden llegar a presentar efectos adversos que amenacen la vida de los pacientes. Con dasatinib se han evidenciado mayores tasas de sangrado grados 3-4, especialmente en fase acelerada y blástica, máxime con la presencia de trombocitopenia. El tratamiento comprende el retiro del medicamento, evitar ofrecer otros medicamentos que alteren la hemostasia y el soporte transfusional. Para pacientes en tratamiento ambulatorio se destaca la importancia del seguimiento continuo para identificar y tratar problemas de la adherencia a los ITK's en aras de evitar deterioro de la calidad de vida e incremento en la morbilidad.

Fuente de financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores del presente trabajo declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Infinitos agradecimientos a los pacientes, personal Médico y de Enfermería del servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología.

Bibliografía

1. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2015;385:1447-59.
2. Goldman J, Melo J. Chronic myeloid leukemia - Advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med*. 2003;349:1451-64.
3. Arber D, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-405.
4. Cortes J, Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. *Blood*. 2012;120:1390-7.
5. Ault P. Dasatinib in the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Community Oncol*. 2012;9:336.
6. Kimura S. Current status of ABL tyrosine kinase inhibitors stop studies for chronic myeloid leukemia. *Stem Cell Investig*. 2016;3:36.
7. Jabbour E, Deininger M, Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2011;25:201-10.
8. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Ravendi F, O'Brien S, Thomas D, Vidal-Senmache G, et al. Bleeding diathesis in patients with chronic myelogenous leukemia receiving dasatinib therapy. *Cancer*. 2009;115:2482-90.
9. Kmira Z, Nesrine BS, Houneida Z, Wafa BF, Aida S, Yosra BY, et al. Severe hemorrhagic colitis in a patient with chronic

- myeloid leukemia in the blastic phase after dasatinib use. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2013;4:59–62.
10. Caldemeyer L, Dugan M, Edwards J, Akard L. Long-Term Side Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016;11:71–9.
 11. Common, Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0.2009.[Internet] https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03.2010-06-14/QuickReference_5x7.pdf.
 12. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling M, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii72–7.
 13. Quintás-Cardama A, Han X, Kantarjian H, Cortes J. Tyrosine kinase inhibitor induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2009;114:261–3.
 14. Neelakantan P, Marin D, Laffan M, Goldman J, Apperley J, Milojkovic D. Platelet dysfunction associated with ponatinib, a new pan BCR-ABL inhibitor with efficacy for chronic myeloid leukemia resistant to multiple tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica.* 2012;97:1444.
 15. Aguilera DG, Tsimberidou AM. Dasatinib in chronic myeloid leukemia: A review. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5: 281–9.
 16. Ezumi Y, Shindoh K, Tsuji M, Takayama H. Physical and functional association of the Src family kinases Fyn and Lyn with the collagen receptor glycoprotein VI-Fc receptor gamma chain complex on human platelets. *J Exp Med.* 1998;188: 267–76.
 17. Noens L, Hensen M, Kucmin-Bemelmans I, Lofgren C, Gilloteau I, Vrijens B. Measurement of adherence to BCR-ABL inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: current situation and future challenges. *Haematologica.* 2014;99:437–47.
 18. Martínez Cordero, H., Análisis de los efectos de las interrupciones en el tratamiento con inhibidores de Tirosina Quinasa en cuanto al logro y mantenimiento de a respuesta molecular en pacientes con Leucemia Mielode Crónica [tesis de grado en, Internet]., [Bogotá]: Universidad Nacional de, Colombia., 2015. [Consultada 02 Jul 2017]. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/50798/1/75100608.2015.pdf>.