

Aplasia medular por inhibidores de la tirosina cinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica

Bone marrow aplasia following tyrosin kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia

Ivis Macía Pérez, Norma D. Fernández Delgado, Carlos Hernández Padrón, Yamilé Quintero Sierra

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

AL DIRECTOR:

Los inhibidores selectivos de la enzima tirosina cinasa (ITK por sus siglas en inglés) han revolucionado el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) y han aumentado la esperanza de vida en los pacientes que sufren esta enfermedad.

El mecanismo de acción de este grupo de fármacos, 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

La LMC es una enfermedad mieloproliferativa clonal, caracterizada por una sobreproducción incontrolada 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 de un gen quimérico denominado BCR/ABL y a la producción de una nueva proteína de fusión BCR/ABL p210, con actividad tirosina-cinasa intrínseca que provoca la alteración de los mecanismos reguladores de la proliferación, la diferenciación y de la muerte celular programada, lo que convierte a estas líneas celulares en inmortales.¹

La introducción de los ITK en el tratamiento de la LMC, ha cambiado de forma considerable la evolución y sobrevida de los pacientes afectados por la enfermedad y

son generalmente bien tolerados sin que se hayan reportado efectos adversos de importancia.² Hasta nuestros días el mesilato de imatinib (Gleevec™ o Glivec) sigue siendo el inhibidor más utilizado, pero se emplean también otros ITK de segunda y tercera generación como el nilotinib (Tasigna®), dasatinib (Spricel) y otros.¹

Luego 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 fármacos.²⁻⁴

La aplasia medular secundaria (AMS) a medicamentos es en ocasiones el resultado esperado del tratamiento con determinados agentes quimioterápicos; 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.

En el Instituto de Hematología e Inmunología se han tratado con ITK más de 400 pacientes en los últimos 15 años y en el 2007 se describió el primer caso de aplasia medular grave relacionado con el tratamiento con el uso del imatinib.⁵ Posteriormente, en otros dos pacientes se han presentado citopenias graves e irreversibles relacionadas con la administración del mismo medicamento y el estudio de la médula ósea 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 imatinib. El primer caso se diagnosticó a los 35 días de iniciado el tratamiento y en los otros 2 pacientes esto ocurrió en el primer trimestre postimatinib. En todos fue necesaria la suspensión del ITK y en ninguno existió recuperación espontánea.

En pacientes con LMC se han descrito diferentes grados de citopenias en el curso del tratamiento con imatinib. Algunas están descritas en pacientes que previamente habían recibido interferón alfa.⁶

Por otra parte, O'Brien y colaboradores publicaron resultados donde se evidenció la existencia de citopenias graves en pacientes con LMC tratados con imatinib que no habían recibido otras terapias. También se ha descrito disminución de la celularidad medular de hasta del 50 % secundaria al tratamiento con imatinib, de estos casos el 17 % desarrolló una AMS con menos del 5 % de celularidad en la médula ósea.^{7,8} Otros autores han reportado aplasias secundarias al tratamiento con ITK de segunda generación.⁶

Recientemente se publicó la recuperación espontánea de un paciente que desarrolló una AMS secundaria al tratamiento con nilotinib y el tratamiento 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 positiva y al eliminar el clon leucémico se produzca una disminución notable de la celularidad no clonal.

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

La eficacia de los ITK en el tratamiento de la LMC es un hecho y los resultados publicados con imatinib han mostrado la disminución del impacto de los factores pronósticos previamente establecidos y la prolongación de la supervivencia. Se destaca el logro de respuestas citogenéticas completas y moleculares mayores. Además, ha brindado la posibilidad de tratar pacientes ancianos y en fases avanzadas de la enfermedad.⁹

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.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cervantes F. Leucemia Mieloide Crónica. En: Sanz MA y Carreras E. 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. Poudyal BS, Tuladhar S, Gyawali B. TKI- induce pure red cell aplasia: first case report of pure cell aplasia with both imatinib and nilotinib. *ESMO Open*. 2016 May;1(3):e000058.
4. Estephan F, Rogers HJ, Visconte V, Tabarroki A, Ai J, Duong H, et al. Spontaneous recovery of severe nilotinib-induced bone marrow aplasia and successful retreatment with dasatinib in a patient with chronic phase chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015 Mar;56(3):811-3. doi: 10.3109/10428194.2014.935367.
5. Agramonte Llanes O, Pavón Morán V, Hernández Padrón C, Losada Buchillón R, Mesa Cuervo J, Ramón Rodríguez LG, et al. Aplasia irreversible por el tratamiento con mesilato de Imatinib en una leucemia mieloide crónica: Presentación de un caso. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2007 Abr [citado 2018 Ene 17];23(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000100008&lng=es
6. Prodduturi P, Perry AM, Aoun P, Weisenburger DD, Akhtari M. Recurrent bone marrow aplasia secondary to nilotinib in a patient with chronic myeloid leukemia. A case report. *J Oncol Pharm Pract*. 2012 Dec;18(4):440-4. doi: 10.1177/1078155212438112.
7. O'Brien SG, Deininger MW. Imatinib in patients with newly diagnose chronic-phase chronic myeloid leukemia *Semin Hematol*. 2003;40(Suppl 2):26-30.
8. Hasserjian RP, Boecklin F, Parker S, Chase A, Dhar S, Zaiac M, et al. ST1571 (Imatinib Mesylate) reduces bone marrow cellularity and normalizes morphologic features irrespective of cytogenetic response. *Am J Clin Pathol*. 2002;117(3):360-7. 2003;113:142-8.
9. Kantarjian H, O'Brien SG, Jacour E, García-Manero MG, Quidas CA, Saltano J, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-Institution historical experience. *Blood*. 2012 Mar 1;119(9):1981-7.

Recibido: 12 de enero de 2017.

Aprobado: 15 de agosto de 2017.

Ivis Macía Pérez. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba.

Correo electrónico: rchematologia@infomed.sld.cu