

# Dasatinib como causa de derrame pleural e hipertensión pulmonar severa

Dasatinib as a cause of Pleural Effusion and severe Pulmonary Hypertension

Pintos LF, Bolognani MM, Gil JS, Canessa, VM

Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Español de La Plata

hematologia@hospitalespanol.org.ar

Fecha de recepción: 04/04/2013

Fecha de aprobación: 20/02/2014



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA, Vol.18 N° 1: 26-30  
Enero - Abril 2014

## Resumen

La hipertensión pulmonar es una enfermedad grave y progresiva, de característica principalmente vasoproliferativa, que produce un aumento de la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular llevando eventualmente a una insuficiencia cardíaca derecha y muerte. Se considera potencialmente mortal y de mal pronóstico.<sup>(1)</sup>

Distintas drogas se han presentado como causa de hipertensión pulmonar y se ha relacionado recientemente al uso de Dasatinib con este proceso. Son escasos los reportes en la literatura al momento.<sup>(2)</sup>

Se presentará un caso de hipertensión pulmonar y derrame pleural en un paciente tratado con Dasatinib, que se destaca por ser un paciente joven y sin comorbilidades ni patologías asociadas que le confirieran un riesgo adicional para presentar efectos adversos al tratamiento, como se ha descrito en la literatura existente.

**Palabras claves:** Dasatinib, hipertensión pulmonar, leucemia mieloide crónica

## Abstract

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive and lethal disease, characterized for abnormal vascular proliferation which increases pulmonary blood pressure and vascular resistance leading to right heart failure and death.<sup>(1)</sup>

Different drugs have been pointed as the main cause of pulmonary hypertension (PH) and Dasatinib it's among those. Reports in the scientific literature are very few by now.<sup>(2)</sup>

We present a case of a young patient, free of associated co-morbidities and predisposing conditions for adverse effects (as described on the preexisting literature), who developed Pulmonary Hypertension during treatment with dasatinib.

**Keywords:** Dasatinib, pulmonary hypertetension, chronic myeloid leukemia

## Caso Clínico

Paciente masculino de 25 años, sin antecedentes clínicos de relevancia, que consulta al servicio de Hematología en enero de 2005 por leucocitosis y esplenomegalia.

Al examen físico presentaba esplenomegalia grado III. Estudio de sangre periférica: Hto: 33%; Hb:11,1 g/dL; VCM: 100 fL; Rt: 0,5%; ERS: 15 mm/1hora; Plaquetas: 1.503 x 10<sup>9</sup>/L; GB:129.3 x 10<sup>9</sup>/L (BT:6%;PM:1%;Mi:5%; MM:5%; N:54%; E:8%;B3%, L:15%; M:3%).

**Biopsia de médula ósea:** celularidad 100%. Marcado aumento de megacariocitos, polimorfos, agrupados, con microformas predominantes. Relación M/E aumentada. Hemosiderina (+.)

S.Mieloide: maduración conservada con acúmulo de células inmaduras.

Reacciones estromales: ligero aumento de la trama fibrilar reticular.

Células extrañas ausentes.

**Diagnóstico:** síndrome mieloproliferativo crónico tipo Leucemia Mieloide Crónica.

**CTG (estudio citogenético):** Se analizaron 23 metafases: 90% Phi +.

En primera instancia se inició tratamiento citorreductor con Hidroxiurea 1500 mg/día.

En 7 días evoluciona estable con GB: 98,7 x 10<sup>9</sup>/L; Pla:1.485 x 10<sup>9</sup>/L; Hto: 33%; Hb:10,1 g/dL; VCM: 104 fL; ERS: 18mm/1hora.

Se inicia tratamiento específico con **Imatinib** 400 mg/día (por 3 meses) sin obtener respuesta hematológica adecuada. Por lo tanto, se decide aumentar la dosis a 600mg/día., alcanzando a los **3 meses** respuesta hematológica completa (RHC).

GB: 4,1 x 10<sup>9</sup>/L (N:50%;L:50%); Pla:200 x 10<sup>9</sup>/L; Hto: 36%; Hb:12 g/dL; VCM: 90 fL; ERS: 5mm/1hora.

A los **6 meses** de tratamiento persiste en RHC y se realiza el control CTG: se analizaron 29 metafases 82% 46 XY y 18% 46 XY Phi+. PCR : BCR-ABL +.

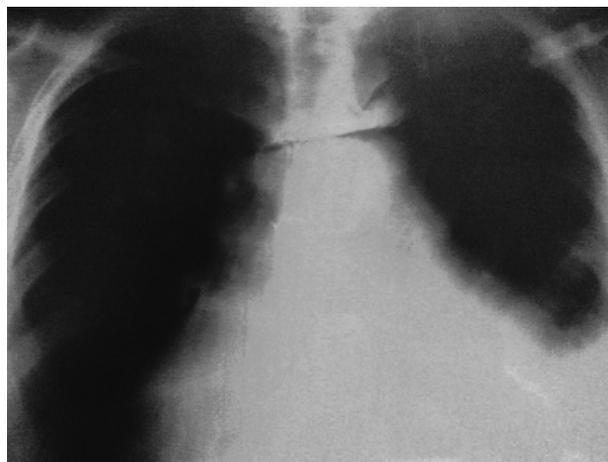
Con RHC y respuesta citogenética parcial (RCP) continúa igual tratamiento.

Al año de tratamiento alcanza la respuesta citogenética completa (RCC).

A pesar del correcto cumplimiento del tratamiento a los 18 meses **pierde** la respuesta CTG:( 27 metafases analizadas: 78% 46 XY y 22% Phi +). Se aumenta la dosis de Imatinib a 800 mg/día, dosis con la cual presenta como efecto adverso leucopenia con neu-

tropenia (GB:2 x 10<sup>9</sup>/L N:50%; L:46%; M:4%) persistente, por lo que se decide cambio del esquema terapéutico a **Dasatinib** 70mg cada 12 hs.

A los **3 meses** de tratamiento presenta RHC y RCC. En diciembre de 2011 presenta disnea progresiva, derrame pleural y pericárdico (**Figura1**) secundario a hipertensión pulmonar (HPT), estudiándose las etiologías posibles con resultado negativo, interpretándose el cuadro como HPT **secundaria al uso de**



*Figura 1. derrame pleuropericárdico.*

## Dasatinib.

Se discontinúa el tratamiento con inhibidor de tirosinkinasa (TKI), se instaura tratamiento sintomático con sildenafil 150 mg/día, espironolactona 50 mg / día, digoxina 0,25 mg /día y deltisona 40 mg/día. Evoluciona favorablemente sin secuelas.

Actualmente, luego de 2 años sin tratamiento alguno, continúa en RHC y Respuesta Molecular Completa-MR5.0 (% BCR ABL: indetectable). No volvió a prescribirse ningún TKI luego de la suspensión de Dasatinib por Hipertensión pulmonar.

En este artículo se reporta un caso de leucemia mieloides crónica tratado en forma adecuada con un inhibidor de tirosinkinasa de segunda generación que cumpliendo correctamente el tratamiento y presentando adecuada respuesta al mismo, presenta efectos adversos severos atribuidos al tratamiento.

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es un desorden mieloproliferativo de la stem cells hematopoyética. La incidencia es de 1,5 por 100000 individuos al año en Estados Unidos.<sup>(3)</sup>

Corresponde al 15 % de las leucemias diagnosticadas en el adulto. La alteración genética asociada es el cromosoma Philadelphia, cuyo defecto molecular es

el gen de fusión bcr abl que codifica a una proteína quinasa BCR ABL. La resultante es una proteína quínicamente activa cuya función consiste en activar diversas proteínas regulatorias del ciclo celular.<sup>(4)</sup>

La media de edad de presentación de la enfermedad es 66 años pero puede afectar a todos los grupos etarios.

La enfermedad típicamente tiene tres fases: fase crónica (FC) (85% al momento del diagnóstico), fase acelerada (FA) y fase terminal o crisis blástica (CB). Sin tratamiento el pronóstico de los pacientes con LMC es pobre, la enfermedad progresa de FC a CB en un período de 3 a 5 años.<sup>(3)</sup>

La identificación de la proteína de fusión BCR ABL y su papel en la patogénesis de la LMC ha conducido a la aparición de una terapia dirigida que se ha convertido en el estándar de tratamiento para los pacientes con LMC. La aparición de estos agentes específicos ha revolucionado el tratamiento de la enfermedad.

Estos agentes compiten con el ATP por su sitio de unión en la proteína y por lo tanto impiden la fosforilación continua y previenen la activación de la enzima y finalmente llevan a la apoptosis celular.<sup>(4)</sup>

En 2001 Imatinib fue el primer agente indicado para el tratamiento de la LMC.

Más allá del cambio significativo que fue la aparición del IM como agente terapéutico para estos pacientes, la resistencia a este fármaco se ha convertido en un problema clínico importante. La resistencia es multifactorial y responde a diferentes mecanismos (mutaciones del gen BCR ABL, disminución de los niveles intracelular de droga por cambios en la expresión de proteínas relacionadas al influjo y eflujo de la molécula, amplificación y sobreexpresión del gen BCR ABL, etc).

En cuanto a los efectos adversos (EA), la mayoría de los relacionados con Imatinib generalmente se resuelven con modificaciones de dosis o interrupción de la terapia.

Actualmente existen otras opciones como segunda línea de tratamiento. Una opción es el incremento de la dosis de Imatinib y la segunda es el uso de TKI de segunda generación (**Dasatinib y Nilotinib**).<sup>(2)</sup>

El Dasatinib es una tiazol carboximida con potente actividad tanto sobre la proteína BCR ABL como otras kinasas (SFKs). Este agente mostró mayor potencia de acción sobre BCR ABL que el Imatinib en

los estudios in vitro y acción en las proteínas con la mayor parte de las mutaciones resistentes al IM.<sup>(3)</sup>

El Dasatinib fue indicado inicialmente para la LMC en cualquier fase de la enfermedad o para la LLA Phi+ en una dosis de 70 mg por toma en dos tomas diarias. Sin embargo para la LMC en FC se recomienda actualmente la dosis de 100mg/día. El seguimiento de los pacientes en estudios Fase III de optimización de dosis mostró una reducción de EA con un mantenimiento de la eficacia al utilizar una dosis de 100 mg/día. Concomitantemente se evidenció que la incidencia de EA severos (grado 3-4) se redujeron sustancialmente con esta conducta.

Los efectos adversos relacionados al uso de Dasatinib son predominantemente leve a moderados (grado 1 o 2 según los criterios del NCI) y generalmente son autolimitados o de resolución con terapia de soporte.<sup>(5)</sup> Los EA más frecuentes son los hematológicos y esperables a la terapia antileucémica. Igualmente se notó una disminución de la incidencia de trombocitopenia estadísticamente significativa con la optimización de dosis a 100 mg /día (22% vs 37%) p=0.004.

**Los efectos adversos más frecuentes no hematológicos** en general son: retención hídrica (8%); derrame pleural (5%); diarrea (3%), rash cutáneo (1%), cefalea (1%), hemorragia (6%), fatiga (2%), náuseas (1%) y disnea (4%).

Las citopenias (neutropenia y trombocitopenia) y retención hídrica son EA comunes al uso de Dasatinib por lo cual se los debe monitorear especialmente a los pacientes en este aspecto.<sup>(4)</sup>

La incidencia de **derrame pleural** grado 3-4 en pacientes tratados con LMC en FC fue de un 4%. Este efecto es más común en pacientes con enfermedad avanzada (FA: 5% y CB: 10%). La edad también parecería influir siendo más frecuente en pacientes mayores de 65 años. (6) En el estudio fase III de optimización de dosis se demostró una menor incidencia de derrame pleural en pacientes con dosis de 100mg/ día vs 70 mg 2 veces por día (7% vs 16%) p=0.024.

Los mecanismos por los cuales se produce el derrame pleural no están totalmente aclarados y posiblemente sea multifactorial. Podría estar relacionado a retención hídrica resultante de una inhibición no específica del receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-β) u otras kinasas. Tam-

bién se presume un fenómeno inmunomediado ya que se relaciona a infiltración linfocitaria en el líquido pleural y otras reacciones inmunes como rush y eventos autoinmunes. Se ha sugerido que el Dasatinib inhibiría a células T normales y además se uniría a diferentes reguladores del sistema inmune.<sup>(3)</sup>

La hipótesis de activación del sistema inmune podría relacionarse a una reactivación viral, infección, autoinmunidad o reacción alérgica como factor crítico desencadenante. Relacionado a este fenómeno se observó un incremento de células natural killer en la mayoría de los pacientes con derrames, algunos de ellos habían presentado rush cutáneo, episodio alérgico o infección respiratoria previamente al diagnóstico de derrame. A propósito de esto, hay que destacar que la liberación de histamina de los

basófilos mediada por IgE es aumentada con bajas concentraciones de Dasatinib. En base a ello el uso de corticoides beneficiaría a estos pacientes.

Existen factores inherentes al individuo que influirían en el desarrollo del derrame pleural como la existencia de patologías cardiovasculares previas, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, antecedente de enfermedad autoinmune y antecedente de aparición de fenómenos como eritema cutáneo con el uso de Imatinib o Dasatinib.<sup>(7)</sup> Aparte de las comorbilidades, otros factores de riesgo como la edad y la fase de la LMC deben tenerse en cuenta. Asimismo la dosis de Dasatinib también debe ser considerada factor de riesgo para derrame pleural (2 x 70 mg por día en lugar de 100 mg/ día monodosis)<sup>(2)</sup> (Tabla 1)

**Tabla 1.** Factores de riesgo y comorbilidades predictores de efectos adversos en pacientes con LMC tratados con Dasatinib.

FACTORES PREDICTORES DE EFECTOS ADVERSOS	EN PACIENTES TRATADOS CON DASATINIB
Factores de riesgo atribuibles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Altas dosis</li> <li>• Esquema de dos dosis diarias</li> <li>• Duración de tratamiento</li> <li>• Tiempo de evolución de enfermedad</li> <li>• LMC en FA/CB</li> <li>• Comorbilidades</li> <li>• Enfermedad cardíaca</li> <li>• Hipertensión arterial</li> <li>• Antecedente de enfermedad autoinmune</li> <li>• Rush previo relacionado al uso de dasatinib</li> <li>• Hipercolesterolemia</li> <li>• Edad</li> </ul>
Factores de riesgo potenciales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad pulmonar</li> <li>• Hipertensión pulmonar</li> <li>• Infecciones</li> <li>• Reactivación viral</li> <li>• Activación del sistema inmune(expansión de células NK)</li> <li>• Manifestaciones de alergia/atopía</li> <li>• Segunda línea terapéutica</li> </ul>

**Tabla 2.** Incidencia de derrame pleural en pacientes con LMC en fase crónica tratados con Dasatinib.

Toxicidad	Dosis de dasatinib		P value
	70 mg x2	100mg/d	
	(n=167)	(n=166)	
<b>Todos los grados</b>	16% (26)	12% (12)	0.024
<b>Grados 3-4</b>	1% (2)	2% (2)	

(Tabla 2).

Se debe prestar especial atención a la aparición de edema con fóvea, dificultad para respirar y aumento rápido de peso y actuar prontamente para diagnosticar el derrame pleural, si lo hubiere. Debe interrumpirse la droga y tratarse en forma inmediata con diuréticos y esteroides.<sup>(4)</sup>

El grado de disnea se correlaciona con la extensión radiológica del derrame pleural. Además un 29% de estos pacientes también presentan derrame pericárdico.

La prolongación del intervalo QT es un efecto adverso poco frecuente pero severo, por lo tanto debe monitorearse de cerca al enfermo.<sup>(4)</sup>

Definitivamente los pacientes con presencia de factores de riesgo deben ser cercanamente evaluados y en base a ello, optimizar los parámetros como la presión sanguínea y los niveles séricos de colesterol, si es necesario farmacológicamente. Asimismo es pertinente realizar RX de tórax de control.

### Conclusión

Dasatinib es una opción de tratamiento apropiada en pacientes en todas las fases de LMC y en LLA phi+ en quienes el tratamiento con Imatinib ha fallado. Los efectos adversos relacionados al Dasatinib son en general leves a moderados y generalmente son manejados con una discontinuación temporaria del medicamento o ajuste de dosis. La retención hídrica se ha asociado a todos los ITK pero el derrame pleural se ha relacionado claramente al uso de Dasatinib, generalmente es leve a moderado y se produce con más frecuencia en pacientes añosos o con estadios avanzados de la enfermedad; y en pacientes con factores de riesgo. Generalmente son cuadros reversibles con una combinación de interrupción-reducción de la droga y tratamiento de soporte. Es fundamental **educar** al paciente para que esté alerta de síntomas incipientes de derrame pleural u otros EA y por lo tanto acuda de manera temprana a la consulta.

### Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Humbert M, Sitbon O, Simonneau, G et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351 (14) :1425-1436.
2. Hennigs, JK, Keller G, Kluge, S et al. Multi tyrosine Kinase inhibitor dasatinib as novel cause of severe pre-capillary pulmonary hypertension. *BMC Pulmonary Medicine* 2011; 11:30.
3. Masiello D, Gorospe G, Yang, A et al. The occurrence and management of fluid retention associated with TKI therapy in CML, with a focus on dasatinib. *Journal of Hematology & Oncology* 2009;2: 46.
4. Wong, SF. New dosing schedules of dasatinib for CML and adverse event management. *Journal of Hematology & Oncology* 2009;2:10.
5. Shah NP, Kantarjian HM, Kim, D et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008, 26 (19):3204-3212.
6. Valent, P. severe adverse events associated with the use of second line BCR/ABL tyrosine kinase inhibitors: preferential occurrence in patients with comorbidities. *Haematologica* 2011. 98:10.
7. Krauth MT, Herndlhofer S, Schmook MT et al. Extensive pleural and pericardial effusion in chronic myeloid leukemia during treatment with dasatinib at 100 mg or 50 mg daily. *Haematologica* 2011. 96(1): 163-6.