

Colitis hemorrágica asociada a dasatinib en LLA Ph⁺: presentación de un caso

Dasatinib-associated hemorrhagic colitis in Philadelphia positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph + ALL): A case report

Guerra, V; Romagnoli, C; Romero, E;
Lo Turco, A; Courreges, V; Fuente L

Hospital de Agudos Carlos G. Durand, Buenos Aires, Argentina

andrea_aplt@hotmail.com

Agradecimientos a la Dra. Laura Fischman y Dra. Gabriela Flores.

Fecha de recepción: 12/02/2017

Fecha de aprobación: 28/03/2017



ATENEO

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 n° 1: 59-64
Enero - Abril 2017

Palabras clave: Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph⁺)
Dasatinib
Colitis hemorrágica.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia Philadelphia chromosome positive (ALL Ph⁺)
Dasatinib
Hemorrhagic colitis.

Resumen

El cromosoma Filadelfia (Ph) es la anomalía citogenética más común encontrada en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA). Como resultante de esta mutación se genera el gen de fusión BCR-ABL, que codifica para una proteína con actividad de quinasa que interviene en los procesos de señalización y supervivencia de la célula. El dasatinib es un inhibidor de tirosina quinasa de segunda generación, utilizado para el tratamiento de pacientes con LLA con cromosoma Ph⁺ o con leucemia mieloide crónica (LMC). Los efectos adversos incluyen mielosupresión, derrame pleural, diarrea y alteración de las enzimas hepáticas. El sangrado gastrointestinal

puede ocurrir, aunque generalmente es leve y de fácil manejo. Sin embargo se han reportado pocos casos de colitis aguda severa relacionada a dasatinib. Se presenta el caso de un paciente de 55 años de sexo masculino con diagnóstico de LLA Ph⁺ que luego de 3 meses de tratamiento con HyperCvad + dasatinib presentó colitis hemorrágica. Se descartó infección por Clostridium difficile, citomegalovirus y otros patógenos entéricos. En la video colonoscopia (VCC) se constató pancolitis y la anatomía patológica reveló colitis crónica reagudizada. Descartadas otras causas se decidió suspender el dasatinib con mejoría del cuadro luego de 72 horas.

Abstract

The Philadelphia chromosome (Ph) is the cytogenetic anomaly most commonly found in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). The result of this mutation is the BCR-ABL protein, an active kinase involved in cell signaling and survival. Dasatinib is a second-line tyrosine kinase inhibitor used in patients with imatinib resistance or intolerance with chronic myeloid leukemia (CML) and ALL Ph⁺. Side effects of this drug include myelosuppression, pleural effusion, diarrhea, and liver enzyme abnormalities. Gastrointestinal bleeding may occur with the use of dasatinib, but is generally mild and easily

handled. Nevertheless, there are a few case reports of severe acute colitis related to dasatinib. We present the case of a 55-year-old male with diagnosis of ALL Ph⁺ that presented hemorrhagic colitis after 3 months of treatment with dasatinib. *Clostridium difficile*, citomegalovirus and other enteric pathogens infections were discarded. Video colonoscopy evidenced pancolitis and the pathological anatomy revealed acute exacerbation of chronic colitis. With other causes discarded, dasatinib treatment was stopped with clinical improvement within 72 hours.

Introducción

Las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) son un grupo de enfermedades clonales caracterizadas por la proliferación maligna de precursores comisionados al linaje linfoide, con un 80-85% de éstas correspondiendo al fenotipo B⁽¹⁾. Tienen una incidencia binodal, con un primer pico antes de los 20 años y un segundo pico afectando a adultos mayores de 45⁽²⁾.

Un subgrupo de las LLA presentan anomalías genéticas recurrentes, dentro de ellas, la LLA Filadelfia (Ph) positiva se presenta con frecuencia creciente en la población adulta⁽³⁾. El cromosoma Ph resulta de la translocación balanceada entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, dando como resultado la proteína de fusión BCR-ABL, con actividad tirosina quinasa constitutiva, la que promueve señales de diferenciación y supervivencia en las células afectadas⁽³⁾. Basados en estos conocimientos se desarrollaron drogas que inhiben esta proteína de fusión, los llamados inhibidores de tirosina quinasa (ITK). Este conjunto de drogas incluye el dasatinib, un ITK de segunda generación⁽⁴⁾. Como parte de sus efectos adversos presenta afectación gastrointestinal, siendo la diarrea el más frecuente y hasta un 26% de los pacientes pueden presentar hemorragia digestiva. Se han descrito también casos aislados de colitis hemorrágica⁽⁵⁾.

El objetivo del siguiente trabajo es reportar el caso de un paciente con diagnóstico de LLA Ph⁺ que durante el tratamiento con HyperCvad + dasatinib presentó hematoquezia, y a quien se le diagnosticó colitis aguda hemorrágica secundaria a dasatinib.

Caso clínico

Paciente de 55 años sin antecedentes clínicos de relevancia con diagnóstico en enero de 2014 de LLA-B común en otra institución. Realizó múltiples líneas de tratamiento (Pethema, Flag-Ida) con respuesta parcial y posterior recaída. No se habían realizado al diagnóstico estudios moleculares ni citogenéticos. Se realizó re-inducción con clofarabina, etopósido y ciclofosfamida sin respuesta.

En diciembre de 2015 consultó en nuestro servicio por primera vez. Se realizó nueva evaluación de enfermedad, obteniéndose los siguientes resultados:

- Medulograma por PAMO: infiltración por blastos de mediano a gran tamaño, con alta relación núcleo-citoplasmática, agranulares, alguno de ellos vacuolados.
- CMF MO: población patológica de mediano tamaño, mediana complejidad interna que representa un 77 % del total celular. Esta población presenta el siguiente inmunofenotipo: CD34(+) CD19(+) CD45(+d) CD10(-/+ sólo el 10%) DR(+) CD58(+) CD20(-/+). Hallazgos inmunofenotípicos compatibles con blastos B con expresión parcial de CD10 en rango leucémico.
- CTG: 51 XY, +Y, +4,+6, t(9;22), +15add [9].
- Molecular: BCR/ABL positivo.
- PL con CMF LCR: población de blastos linfoides B que representa un 31.5 % del total celular.

Se interpretó el cuadro como LLA B común Ph⁺ con compromiso de SNC. Se decidió iniciar tratamiento con dasatinib 100 mg más esquema HyperCVAD

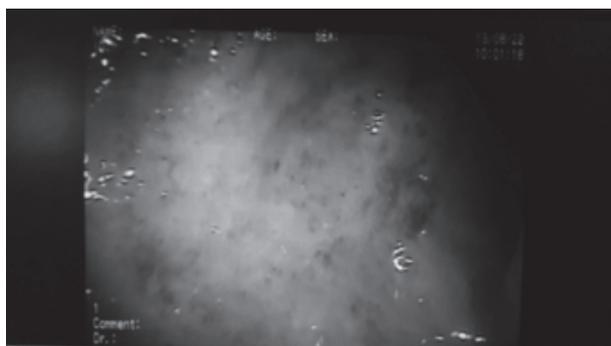
con quimioterapia intratecal. El paciente evolucionó con buena tolerancia a dicho tratamiento, alcanzando respuesta completa en LCR y en MO posterior a la fase B del primer ciclo con enfermedad mínima residual (EMR) negativa.

Presentó como complicaciones asociadas al tratamiento quimioterápico encefalitis herpética con resolución con tratamiento adecuado, neutropenia febril a foco abdominal por lo que realizó tratamiento antibiótico ajustado a rescates microbiológicos en cultivos.

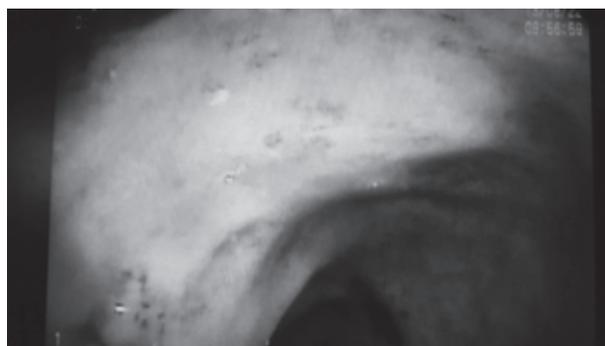
Desde el inicio del tratamiento con dasatinib el paciente refirió episodios de deposiciones diarreas asociadas a la toma de la medicación que se auto-limitaron. Luego de aproximadamente 3 meses de iniciado el tratamiento, posterior a fase A del segundo ciclo, comenzó con deposiciones desligadas con estrías de sangre en contexto de neutropenia y plaquetopenia. En dicho momento el paciente se

encontraba afebril con coagulograma normal. Se tomaron coprocultivo, el cual resultó negativo, y muestra para toxina de *Clostridium difficile*, también negativa. Se realizó PCR para CMV con carga viral indetectable. Se realizó videocolonoscopia (VCC) que informó: mucosa friable, pancolitis. Se envió muestra a anatomía patológica que evidenció colitis crónica reagudizada.

El paciente continuó con el cuadro de colitis hemorrágica a pesar de la recuperación hematológica. Se interpretó el cuadro como colitis aguda hemorrágica sin causa aparente. Se mantuvo conducta expectante a la espera de los resultados obtenidos. Dado que no se halló causa infectológica se decidió la suspensión de dasatinib, interpretando que podría ser secundario a toxicidad por la droga, a pesar de existir muy pocos casos reportados en la literatura. El paciente evolucionó favorablemente con resolución completa de la diarrea a las 72 h de la suspensión.



Figuras 1, 2 y 3. Se observa mucosa eritematosa y edematosa de distribución difusa en todo el marco colónico, friable al contacto con el instrumental, con erosiones aisladas y pérdida del patrón vascular.



Discusión

La mejor comprensión que ha habido en los últimos años de las neoplasias hematológicas y sus alteraciones moleculares produjo un mayor interés en las terapias dirigidas a dichas mutaciones, con la expectativa de generar tratamientos más efectivos, mejores respuestas y menor toxicidad. Las tirosinas quinasas (TK) han demostrado ser un

blanco terapéutico adecuado en el tratamiento de diferentes neoplasias⁽⁴⁾. Estas proteínas están involucradas en mecanismos de control de crecimiento, proliferación y diferenciación celular. Son parte de un subgrupo de quinasas que cumplen su función transfiriendo un grupo fosfato del ATP a residuos de tirosina de un sustrato específico que activaría una

cascada de señalización intracelular. Algunas mutaciones dan como resultado sobreproducción de TK con una proliferación no controlada y escape de los mecanismos de muerte celular como consecuencia. Dentro de estas mutaciones se encuentra el gen de fusión BCR-ABL, que consiste en la fusión de parte del gen BCR (Breakpoint Cluster Región, en inglés) del cromosoma 22 (región q11) con parte del gen ABL del cromosoma 9 (región q34). Esto resulta en la formación de un cromosoma conocido como Filadelfia (Ph) que conlleva a la producción de una TK. Esta mutación se halla en más del 95% de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica (LMC) y 25% de los adultos diagnosticados con LLA.

Los pacientes adultos LLA Ph⁺ tradicionalmente tenían peor sobrevida global y menor sobrevida libre de enfermedad que los pacientes LLA Ph⁻. La mejor comprensión de la fisiopatología de esta enfermedad clonal, el significado del Ph⁺ y el reconocimiento de la proteína BCR-ABL como uno de los mejores blancos moleculares para el tratamiento de estas patologías, llevó al desarrollo de los ITK⁽³⁾. Estas drogas, sumadas al tratamiento quimioterápico estándar de la LLA mejoraron las respuesta, sobrevida y posibilidad de trasplante en el subgrupo de pacientes Ph⁺^(3,6).

El dasatinib fue desarrollado como ITK de segunda generación dado la creciente evidencia de mutaciones causantes de resistencia al imatinib (ITK de primera generación). Esta droga presenta múltiples blancos moleculares, siendo activo en la mayoría de las leucemias que presentan resistencia al imatinib, con una potencia 325 veces mayor que éste^(3,7). Bloquea la actividad del BCR-ABL compitiendo por la unión al ATP a esta proteína, pero con la particularidad de unirse a la porción ABL, tanto en su estado activo como inactivo, impidiendo así cumplir su función de fosforilar proteínas encargadas de realizar la señalización intracelular. Además presenta una estructura química diferente a la del imatinib, lo cual le permite sortear la mayor parte de los mecanismos de resistencia, con la excepción de la mutación T315I⁽⁸⁾. También tiene la capacidad de inhibir otras quinasas como c-kit, PDGFR y la familia de quinasas SRC (SKFs)^(7,8).

En general es una droga bien tolerada. Cuando presenta efectos adversos usualmente son de fácil manejo, los más comúnmente reportados son mielosu-

presión, edemas periféricos, derrame pleural (20%), rash cutáneo, astenia y debilidad. Dentro de las alteraciones que afectan el tubo digestivo se encuentran: náuseas, vómitos y diarrea. Se han descrito sangrados gastrointestinales y éstos representan aproximadamente 14-26% de los efectos adversos en el tubo digestivo por dasatinib⁽⁵⁾. Los factores que se asocian a un aumento del riesgo de sangrado son: plaquetopenia, tiempo de duración de la enfermedad de base y enfermedad avanzada⁽⁸⁾.

Un estudio reciente demostró que el 81% de los sangrados asociados al tratamiento con dasatinib se limitan al tracto digestivo y de éstos el 85% se producen en el tracto gastrointestinal (TGI) inferior⁽⁷⁾. Este hallazgo estaría relacionado con la farmacocinética de la droga: consumo vía oral y eliminación de la medicación por materia fecal. La exposición más prolongada de la porción distal del intestino grueso a la droga durante su eliminación, lo haría más vulnerable a sufrir este efecto adverso. Una complicación menos frecuente y menos conocida es la colitis aguda. La forma de presentación es la diarrea sanguinolenta que puede estar asociada a dolor abdominal, por lo que se plantean como diagnósticos diferenciales:

- colitis infecciosa (CMV, Clostridium difficile, parásitos)
- enfermedad inflamatoria intestinal
- colitis isquémica
- diátesis hemorrágica
- malformaciones vasculares⁽⁷⁾.

La colitis aguda se produce por infiltración de células inflamatorias a la lámina propia intestinal. Se desconoce la fisiopatología exacta de la aparición de colitis hemorrágica en pacientes en tratamiento con dasatinib. Se cree que se podría producir por alteración en los linfocitos T reguladores por diversos mecanismos⁽⁹⁾:

- disminución de la expresión de factor de transcripción box P3,
- supresión de la proteína 4 asociada a la citotoxicidad de las células T,
- disminución del receptor de necrosis tumoral inducido por 5-glucocorticoide,
- inducción de apoptosis en la fase G0/G1 del ciclo celular⁽⁸⁾.

Esto origina inhibición de las vías de señalización intracelular e inhibición de la proliferación y función de este subgrupo de linfocitos. También esta-

rían suprimidas las células natural killers y, aunque el mecanismo exacto de esto se desconoce, se presume que estaría mediada por inhibición de la función de SKFs^(8,9). Estos eventos producirían disminución de la inmunotolerancia a la microflora intestinal, ausencia de inmunomodulación y falta de inhibición a la aparición de infiltrados inflamatorios en la mucosa intestinal, con la producción de las lesiones características de la colitis aguda.

Independientemente del recuento plaquetario disminuido o alteraciones del coagulograma, el riesgo de sangrado también se puede ver aumentado dado que el dasatinib altera tanto la agregación como la adhesión plaquetaria e inhibe la PDFGR quinasa, lo que produciría disminución de la angiogénesis y debilidad de las paredes capilares^(7,10). Asimismo la

trombocitopenia es habitual en pacientes bajo tratamiento con dasatinib como resultado de una incapacidad de los megacariocitos de madurar, migrar y formar plaquetas. Así, la disfunción plaquetaria, disminución de la angiogénesis y trombocitopenia inducida por dasatinib pueden ser causa de eventos hemorrágicos severos⁽¹⁰⁾.

No está claro si el dasatinib puede ser administrado nuevamente a pacientes que han sufrido un sangrado, por la posibilidad de que éste recurra, por lo que se debe considerar rotar a otro ITK, como el nilotinib. En los reportes de casos hallados, la colitis hemorrágica se resolvió en todos los casos con la suspensión de la medicación, sin dejar secuelas, rotando el ITK a nilotinib^(7,8,10). Ver **Tabla 1**.

Tabla 1. Casos clínicos reportados sobre colitis aguda hemorrágica asociada a dasatinib.

	1	2	3	4
Sexo	Masculino	Masculino	Femenino	Femenino
Edad (años)	59	54	36	47
Diagnóstico	LMC fase crónica	LMC fase acelerada	LMC en crisis blástica mieloblástica	LMC en crisis blástica linfoblástica
Dosis de dasatinib	140 mg/día	140 mg/día	140 mg/día	100 mg/día
Tiempo inicio-aparición de síntomas	36 meses	1 mes	1 mes, 4 días	9 meses
Trombocitopenia	No	Grado III	No	Grado III
Coagulograma	Normal	Normal	Normal	Normal
Toxina C. difficile	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa
Serología CMV	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa
Cultivo Enterobacterias	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa
VCC	Mucosa congestiva; úlceras.	Úlceras; lesiones eritematosas en mucosa	Lesiones pequeñas, hiperémicas y nodulares	Inflamación de colon descendente
Anatomía patológica	Colitis aguda	Infiltrado de linfocitos en lámina propia	Colitis no específica; infiltrado de linfocitos en lámina propia	Aumento de linfocitos intraepiteliales
Tratamiento	Rota a nilotinib + corticoides	Refractario a tratamiento antibiótico. Se rota a nilotinib	Refractario a tratamiento antibiótico. Suspende dasatinib	Suspende dasatinib
Tiempo de respuesta al suspender la droga	7 días	<7 días	3 días	No refiere
Referencia de artículo	(5)	(11)	(8)	(10)

LMC: leucemia mielocítica crónica; CMV: citomegalovirus; VCC: videocolonoscopia.

Conclusión

En conclusión, el dasatinib puede causar colitis hemorrágica debido a los mecanismos de acción antes expuestos, lo cual es un efecto adverso raro y poco reportado en la literatura. La asociación entre este efecto adverso y la droga se fortalece con la evidente mejoría que se demuestra en los pacientes al suspender esta medicación o bien al rotar por otro ITK. Estudios adicionales con mayor número de pacientes son necesarios para llegar a una conclusión acerca de cuál es la relación entre la terapia con dasatinib y la aparición de colitis hemorrágica.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4Th Edition. 2008.
2. Guías de diagnóstico y tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología. Edición 2015. Tomo II.
3. Mathisen M, O'Brien S, Thomas D., et al. Role of Tyrosine Kinase Inhibitors in the Management of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 6:187–194, 2011.
4. Polillo M L, Galimberti S, Baratè C et al. Pharmacogenetics of BCR/ABL Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Int. J. Mol. Sci.* 16, 22811-22829; 2015.
5. Patodi N., Sagar N., Rudzki Z., Langman G., Sharma N. Hemorrhagic colitis caused by Dasatinib. *Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Hematology.* Volume 2012, Article ID 417106.
6. Hiroto Inaba, MD, Prof. Mel Greaves, PhD and Charles G. Mullighan, MD et al. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 381(9881), 2013.
7. Mohammad Muhsin Chisti, Amine Khachani, Govinda R Brahmanday et al. Dasatinib-induced haemorrhagic colitis in chronic myeloid leukaemia (CML) in blast crisis. *BMJ Case Rep.* 2013.
8. Zahra Kmira, Ben Sayed Nesrine, Zaghouani Hounaida et al. Severe hemorrhagic colitis in a patient with chronic myeloid leukemia in the blastic phase after dasatinib use. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 15; 4(3): 59-62, 2013.
9. Ahmet Emre Eskazan, İbrahim Hatemi, Seniz Öngören Aydın et al. Acute colitis presenting with hematochezia in a patient with chronic myeloid leukemia during dasatinib therapy. *Turk J Gastroenterol.* 25 (Suppl.-1): 233; 2014.
10. Eunjung Yim, Yeon-Geun Choi, Yoon-Jeong Nam et al. Dasatinib induces severe hemorrhagic colitis in a patient with accelerated phase of chronic myelogenous leukemia. *KJIM.* 2016.