

Toxicidad pulmonar por dasatinib

Dasatinib-Related Pulmonary Toxicity

Zurita Ingrid¹, González Alejandra¹, Idoyaga Pablo¹

Recibido: 14/03/2021
Aceptado: 20/07/2021

Correspondencia

Dra. Ingrid M. Zurita Villarroel
Ramos Mejía CP 1704. Ciudad Autónoma de Buenos Aires Argentina
E-mail:
ingridzurita87@gmail.com

RESUMEN

Paciente de sexo masculino, 70 años, con leucemia mieloide crónica en tratamiento con dasatinib, desarrolla insuficiencia respiratoria asociada a toxicidad pulmonar por dicho fármaco.

Palabras clave: Dasatinib; Inhibidor de la tirosina quinasa; Toxicidad pulmonar

ABSTRACT

70-year-old male patient with chronic myeloid leukemia receiving treatment with dasatinib develops respiratory failure associated with pulmonary toxicity related to such drug.

Key words: Dasatinib; Tyrosine Kinase Inhibitor; Pulmonary Toxicity

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con neoplasias linfohematológicas pueden desarrollar enfermedades pulmonares producto de la inmunosupresión característica de la enfermedad o de la producida por agentes quimioterápicos o inmunomodulares utilizados en el tratamiento¹.

Los fármacos disponibles para su terapéutica son amplios. Diversos esquemas han demostrado potencial toxicidad pulmonar, por lo que su conocimiento de particular interés para el neumólogo para enfrentar los diagnósticos diferenciales².

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 70 años con antecedentes: ceguera bilateral, carcinoma renal con nefrectomía más radioterapia y leucemia mieloide crónica. Recibió tratamiento con imatinib por un año, que se rotó a dasatinib 140 mg/d por falla terapéutica.

Consulta a emergencias (antes de la pandemia) debido a un cuadro de 15 d caracterizado por tos seca, fiebre y

disnea progresiva. Se realiza radiografía de tórax: infiltrado alveolar en base derecha. Se extraen hemocultivos y se inicia tratamiento con levofloxacina 750 mg/d con diagnóstico de neumonía. A las 72 h por falta de respuesta clínica se decide su internación. Al ingreso paciente en regular estado general, febril, oximetría 93% al aire ambiente. Laboratorio: Hb: 8g/dL; PCR 9 mg/L; sin leucocitosis; creatinina de 1,6 mg/dL. Se toman nuevos hemocultivos y se inicia tratamiento antibiótico endovenoso con ampicilina/sulbactam + claritromicina.

Presenta deterioro progresivo, taquipnea y requerimiento de máscara con reservorio por insuficiencia respiratoria. Por persistencia febril se rota tratamiento a meropenem y se decide su traslado a terapia intensiva. Se realiza tomografía de tórax: atrapamiento aéreo, infiltrado alveolar biapical, imágenes pseudonodulares bilaterales, derrame pleural izquierdo leve (Figura 1).

Se realiza un ecocardiograma normal. Se efectúa fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar. Cultivo para gérmenes comunes, micobacterias y hongos: negativo. PCR para *Pneumocystis jiroveci* negativo. Citológico negativo.

Por sospecha de toxicidad pulmonar por dasatinib se lo suspende y se inicia tratamiento con corticoides con mejoría clínica, gasométrica e imagenológica. Se externa a los 7 d y se le indica que continúe con corticoides orales durante 1 mes. Se solicita la realización en forma ambulatoria de una nueva tomografía de tórax sin infiltrados pulmonares (Figura 2).

¹ Servicio Neumonología. Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas. El Palomar. Provincia de Buenos Aires. Argentina.

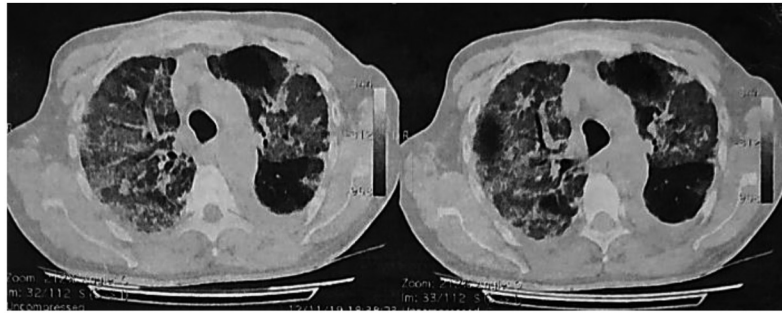


Figura 1. Tomografía de tórax de ingreso a terapia.

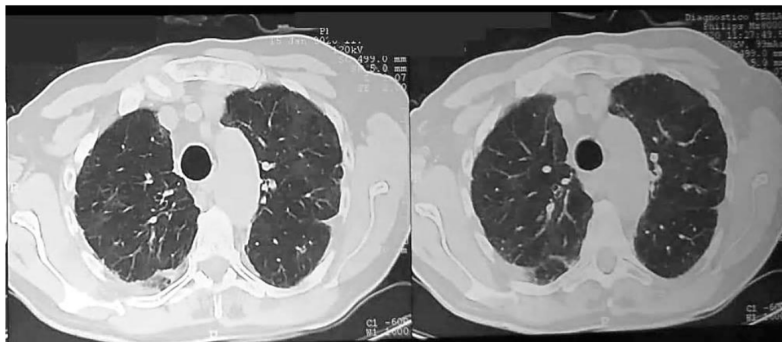


Figura 2. Tomografía de tórax de control post tratamiento con corticoides.

DISCUSIÓN

Dasatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa ABL de segunda generación, biodisponible por vía oral y activo contra mutantes BCR-ABL resistentes a imatinib. También utilizado como tratamiento de primera línea^{3,4}. Los efectos adversos descritos incluyen fiebre, mialgias, hipertensión arterial pulmonar, derrame pleural (exudado), broncoespasmo e infiltrados pulmonares (“vidrio esmerilado”, engrosamientos septales, consolidaciones focales o seudonodulares). Las manifestaciones pulmonares aparecen habitualmente al mes del inicio del tratamiento, lo que puede expresarse hasta dos años después de este. Parecen presentar un efecto dosis-dependiente, lo que es probable que sea el resultado de un mecanismo inmunomediado^{5,6}.

En el trabajo de Bergeron, se identificaron 9 de 40 pacientes (22,5%) con Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica que recibieron dasatinib y desarrollaron anomalías pulmonares. Entre ellos, seis tenían derrames pleurales (todos eran exudados) y siete tenían cambios en el parénquima

pulmonar con opacidades en “vidrio esmerilado” o alveolares y engrosamiento septal (cuatro pacientes tenían derrames pleurales y cambios en el parénquima pulmonar)⁷.

Respecto al derrame pleural, si este tiene un volumen suficiente, se debe realizar una toracocentesis diagnóstica para diferenciar exudado del trasudado, cultivar y excluir una infección pleural. En los casos con líquido mínimo, se puede considerar la continuación del inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) con una estrecha monitorización clínica y radiológica, mientras que, en casos de derrames pleurales moderados o grandes, se debe considerar la reducción de la dosis, la retirada o el cambio de TKI de acuerdo con las opciones de tratamiento alternativas para la LMC⁸.

La toracocentesis, el lavado broncoalveolar y la biopsia muestran predominio linfocitario (con acúmulos linfoides en la biopsia)⁹.

La suspensión del fármaco y los corticoides sistémicos logran la resolución del cuadro. La droga puede ser reintroducida en la dosis más baja efectiva sin recrudecer los síntomas¹⁰.

CONCLUSIÓN

La toxicidad pulmonar por dasatinib se debe incluir dentro de los diagnósticos diferenciales en pacientes con síntomas respiratorios e infiltrados pulmonares. La falta de respuesta a los antibióticos, el resultado negativo de los estudios bacteriológicos y la progresión clínica e imagenológica llevó a sospechar la entidad. La mejoría con la suspensión del fármaco y uso de corticoides confirmó el diagnóstico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con el contenido de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shorr AF, Susla GM, O'Grady NP. Pulmonary Infiltrates in the Non-HIV Infected Immunocompromised Patient: Etiologies, Diagnostic Strategies, and Outcomes. *Chest*. 2004; 125: 260-71.
2. Crawford SW. Noninfectious lung disease in the immunocompromised host. *Respiration*. 1999; 66: 385-95. <https://doi.org/10.1159/000029418>
3. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien SG, et al. High dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic phase myeloid leukaemia. *Blood* 2004; 103: 2873-8.
4. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukaemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022457>
5. Breccia M, Latagliata R, Stagno F, et al. Charlson comorbidity index and adult comorbidity evaluation-27 scores might predict treatment compliance and development of pleural effusions in elderly patients with chronic myeloid leukemia treated with second-line dasatinib. *Haematologica*. 2011; 96: 1457-61.
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; 96: 1395-7.
7. Bergeron A, Réa D, Levy V, et al. Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia: a case series. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 814-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200705-715CR>
8. Weatherald J, Bondeelle L, Chaumais MC, et al. Pulmonary complications of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors. *Eur Respir J*. 2020; 56: 2000279. <https://doi.org/10.1183/13993003.00279-2020>
9. Rousselot P, Bergeron A, Réa D, et al. Pleural and pulmonary events in patients treated with dasatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase [abstract]. *Haematologica* 2007; 92: A546.
10. Grimison P, Goldstein D, Schneeweiss J, Murray N. Corticosteroid-responsive interstitial pneumonitis related to imatinib mesylate with successful rechallenge, and potential causative mechanism. *Intern Med J* 2005; 35: 136-7. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2004.00757.x>