

Manejo de ponatinib como tratamiento de una leucemia mieloide crónica con reordenamiento atípico de BCR. A propósito de un caso

MARTÍN ROLDÁN A, ALARCÓN-PAYER C, SÁNCHEZ SUÁREZ MM, JIMÉNEZ MORALES A

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada (España)

Fecha de recepción: 19/06/2022 - Fecha de aceptación: 13/07/2022

RESUMEN

Se presenta un caso clínico de una paciente diagnosticada de leucemia mieloide crónica con mutación E255K y reordenamiento atípico e1a3, que se trató en primera línea con nilotinib y posteriormente, por no alcanzarse la respuesta

molecular mayor (RMM), se decidió cambiar a ponatinib, cuya optimización de dosis fue compleja y hubo que reducir la dosis debido a tratamiento concomitante con hidroxiquina por sospecha de una enfermedad autoinmune.

Palabras clave: **Leucemia mieloide crónica, mutación, ponatinib, optimización de dosis.**

Management of ponatinib as a treatment for chronic myeloid leukaemia with atypical BCR rearrangement. A case report

SUMMARY

We present a clinical case of a patient diagnosed with chronic myeloid leu-

kaemia with a E255K mutation and atypical rearrangement e1a3, which was treated first line with nilotinib and

after it, due to the lack of mayor molecular response (MMR), it was decided to switch to ponatinib, whose dose optimisation was complex and the dose had to be reduced due to concomitant treatment with hydroxychloroquine because of suspicion of an autoimmune disease.

Key words: **Chronic myeloid leukaemia, mutation, ponatinib, dose optimization.**

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa causada por un translocación [t(9;22)(q34;q11.2)] que conduce a la fusión de la secuencia genética ABL1 (9q34) junto con la secuencia BCR (22q11) y que se manifiesta a través del cromosoma Philadelphia (Ph). La proteína resultante BCR/ABL1 es una tirosina kinasa que activa múltiples vías de señalización que de forma conjunta conducen a mutaciones malignas.

El desarrollo de inhibidores de la tirosina cinasa (ITCs) revolucionó el tratamiento de la LMC e inició una nueva era en la oncohematología. Con las tres generaciones de ITCs aprobados hoy en día, la mayoría de los pacientes presentan remisiones a largo plazo y esperanza de vida normal. Sin embargo, sólo una minoría de ellos mantienen la remisión después de discontinuar el tratamiento.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 50 años con hipotiroidismo y dislipemia, diagnosticada en octubre de 2016 de LMC, tras una analítica de rutina en la que se detectó hiperleucocitosis. Se solicitó cariotipo de médula ósea obteniendo reordenamiento BCR-ABL positivo pero con resultado negativo para p210 y p190, que se comenzó a tratar con hidroxycarbamida 500 mg cada 8 horas.

Un mes después inició tratamiento con nilotinib a dosis de 300 mg cada 12 horas. Acudió a los 8 días a urgencias para descartar un episodio de tromboembolismo por dolor en la pierna que se desestimó tras exploración y control analítico.

A los tres meses se alcanzó respuesta citogenética completa (RCC) y se observó una buena tolerancia salvo discreta sensación de mareo. Al sexto mes se consiguió una respuesta molecular profunda y al noveno respuesta hemato-

lógica completa (RHC). La respuesta molecular con reducción de 5 log (RM 5.0) se obtuvo a los doce meses de tratamiento, momento en el que se solicitó al laboratorio un estudio en mayor profundidad del cariotipo de médula ósea por sospecha de transcrito atípico.

En septiembre de 2018 se detectó un reordenamiento atípico de BCR en el exón 3 de ABL (e1a3), una mutación E255K 93% y una mutación E255V 2.46%.

Puesto que pasados 36 meses aún no se había alcanzado la RMM se consideró fracaso al tratamiento y se inició tratamiento con ponatinib 30 mg al día. Al tercer mes BCR-ABL 0.08%. Buena tolerancia salvo estreñimiento crónico y persistencia de mialgias crónicas en extremidades de carácter no inflamatorio. Esta clínica estuvo presente previamente al tratamiento con ponatinib. Se remitió al servicio de neurología, que tras exploración y pruebas complementarias prescribió gabapentina sin observarse mejoría.

Finalmente fue derivada a la unidad de enfermedades autoinmunes donde se detectó tiroideopatía autoinmune normofuncionante con ANAs positivos, por lo que se propuso tratamiento con hidroxicloroquina. Se redujo la dosis de ponatinib a 15 mg al día puesto que el uso concomitante de ambos fármacos podía incrementar el riesgo de neuropatía periférica⁴ y ésta puede progresar en algunos casos o ser irreversible.

DISCUSIÓN

El desarrollo de ITCs ha mejorado sustancialmente el pronóstico de los pacientes con LMC. Sin embargo, existen mecanismos de resistencia a la terapia tanto dependientes como independientes de BCR-ABL. Por ello, se han desarrollado ITC de segunda y tercera generación¹.

Los mecanismos mejor caracterizados implican mutaciones puntuales en el dominio quinasa BCR-ABL que impiden la correcta unión del ITC. Una serie de mutaciones puntuales pueden mediar las resistencias a los ITC de primera y segunda generación.

Aunque los estudios preclínicos identifican candidatos a mutaciones para un ITC particular, es la falta de respuesta sustancial y permanente en pacientes que presentan ciertas mutaciones BCR-ABL1, conjuntamente con la aparición de estas mutaciones en el momento de fallo al tratamiento lo que define estas vulnerabilidades².

La estructura rígida de ponatinib posee una elevada afinidad en su unión a ABL1 y eficacia frente a todos los puntos de mutación del dominio quinasa. En estudios preclínicos se observó que concentraciones adecuadas inhiben mutaciones T315I y otras mutaciones BCR-ABL1 excepto T315M³.

Está indicado en segunda o posterior línea de tratamiento en pacientes con LMC que presentan tolerancia o resistencia

a nilotinib o dasatinib y para los que imatinib no es apropiado, en cualquier fase de la enfermedad o para el tratamiento de LMC en pacientes con la mutación T315I en cualquier línea.

Los estudios de seguridad revelan que aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares por lo que es necesaria una evaluación del perfil beneficio-riesgo así como vigilancia para prevenir los eventos asociados.

Ponatinib aumenta el riesgo de hipertensión por lo que se recomienda controlar la presión arterial de los pacientes. Las guías recomiendan empezar a tratar con dos antihipertensivos en lugar de con uno excepto en ancianos y aquellos con bajo riesgo. Resulta útil la combinación de un IECA o un betabloqueante con un antagonista de los canales de calcio o una tiazida⁴.

En lo referente al riesgo de hiperlipemia se recomienda utilizar estatinas pero, debido a que ponatinib inhibe la actividad de la glicoproteína P y la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) podría incrementar las concentraciones plasmáticas de aquellos fármacos que sean sustratos de estos transportadores⁵.

CONCLUSIÓN

Gracias al trabajo multidisciplinar y al creciente conocimiento que la evidencia científica aporta acerca de estas mutaciones presentes en BCR-ABL1 se ha conseguido manejar este caso obteniendo una respuesta adecuada por parte de la paciente hasta la fecha.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Osman AEG, Deininger MW. Chronic Myeloid Leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. *Blood Rev.* 2021 Sep;49:100825.
- Matthew S. Zabriskie, Christopher A. Eide, Srinivas K. Tantravahi, Nadeem A. Vellore, Johanna Estrada, Franck E. Nicolini, et al. BCR-ABL1 Compound Mutations Combining Key Kinase Domain Positions Confer Clinical Resistance to Ponatinib in Ph Chromosome-Positive Leukemia. *Cancer Cell.* September 8, 2014;26,428-442.
- Saussele S, Haverkamp W, Lang F, Koschmieder S, Kiani A, Jentsch-Ullrich K, Stegelmann F, Pfeifer H, La Rosée P, Goekbuget N, Rieger C, Waller CF, Franke GN, le Coutre P, Kirchmair R, Junghans C. Ponatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Leukemia: Recommendations of a German Expert Consensus Panel with Focus on Cardiovascular Management. *Acta Haematol.* 2020;143(3):217-231.
- Argov Z, Mastaglia FL. Drug-induced peripheral neuropathies. *Br Med J.* 1(1979):663-6
- Theodore P. Braun, Christopher A. Eide, Brian J. Druker. (2020). Response and Resistance to BCR-ABL1-Targeted Therapies. *Cancer cell*, April 13, 2020; 37(4),530-542.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.